

*Vol. 22*

**ANNALES**

**DE L'INSTITUT PASTEUR**

---

SCEAUX. — IMPRIMERIE CHARAIRE.

---

# ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

(JOURNAL DE MICROBIOLOGIE)

FONDÉES SOUS LE PATRONAGE DE M. PASTEUR

PAR

E. DUCLAUX

---

#### COMITÉ DE RÉDACTION :

MM. DR CALMETTE (A.), directeur de l'Institut Pasteur de Lille ;  
DR CHANTEMESSE, professeur à la Faculté de médecine ;  
DR LAVERAN, membre de l'Institut de France ;  
P. METCHNIKOFF, sous-directeur de l'Institut Pasteur ;  
DR ROUX, directeur de l'Institut Pasteur ;  
DR VAILLARD, membre de l'Académie de médecine.

QR  
A475  
TOME VINGT-DEUXIÈME  
1908

AVEC QUATORZE PLANCHES

PARIS  
MASSON ET C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS  
LIBRAIRES DE L'ACADEMIE DE MÉDECINE  
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN (6<sup>e</sup>)

## W. B. Smith

卷之三

（三）（四）（五）（六）（七）（八）

110

二十一

（三）政治思想的統一，是社會主義的中心問題

ANNALES  
DE  
L'INSTITUT PASTEUR

*Vol. 22*

**LA BALERI**

**Trypanosomiase animale des territoires de la boucle du Niger..**

PAR LE DR G. BOUFFARD,

Médecin-major des troupes coloniales. Directeur du laboratoire du Haut-Sénégal et Niger, à Bamako.

La Baléri est une trypanosomiase animale qui sévit sur les chevaux, les ânes et les chiens, le long du Bani, le principal affluent du Niger, et le long de la Haute-Volta noire sur une bande de terrain d'environ 5 kilomètres de large. Elle a été observée par Cazalbou<sup>1</sup> sur les bords du Bani à un village appelé Garo, et nous venons de l'y retrouver après avoir étudié un autre foyer enzootique important, l'étroite vallée de la Haute-Volta noire.

De toutes les races qui peuplent les vastes régions qui séparent le Bani de la Volta et de son affluent, le Sourou, la race peuhl est la seule qui s'occupe sérieusement d'élevage.

Elle a ses centres principaux dans la province de Bandiagara et dans le nord de la province de Koury ; on la retrouve dans la province de Koutiala, parallèlement au Bani, mais à 20 kilomètres environ de ce fleuve. Les Peuhls de la riche région d'élevage de Barani et du nord de la province de Koury exportent une partie de leurs troupeaux dans le sud de la colonie, vers les territoires de Bobo-Dioulasso et surtout dans les marchés de la Haute-Côte d'Ivoire et de la Gold-Coast où l'on peut facilement les vendre à bon prix.

Ils ont appelé « Baléri » (littéralement « sud ») la maladie qui leur tue une grande quantité d'animaux dans ces déplacements. Ce terme est aussi général que celui de Souma et il englobe

1. *Revue générale de médecine vétérinaire*, 15 mai 1907.

toutes les affections à évolution chronique qui sévissent sur les Equidés et les Bovidés et présentent, comme symptômes principaux, le larmoiement, le jetage nasal, les œdèmes des membres, l'amaigrissement rapide avec conservation de l'appétit.

Un Bambara de la région du Bani vous amènera son cheval qu'il dira atteint de Souma et vous pourrez trouver dans le sang le *T. Pecaudi*, alors que, dans la région de la Haute-Volta, le Peuhl vous montrera son cheval atteint de Baléri et vous observerez parfois dans le sang le *T. Cazalboui*.

Pour remédier à la généralité de ces termes indigènes prétendant à confusion, il sera donc indispensable de faire le diagnostic bactériologique, et de plus il faut admettre une fois pour toutes que la Souma est la trypanosomiase due au *T. Cazalboui* Lav., et la Baléri celle dont l'agent pathogène est le *T. Pecaudi* Lav.

#### DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE

En 1903<sup>1</sup>, Cazalbou, vétérinaire au 2<sup>e</sup> escadron de spahis sénégalais à Ségou, sur le Niger, envoie 4 chevaux séjourner sur les bords du Bani à un petit village appelé Garo; tous les 4 s'infectent sans que l'auteur ait pu déterminer exactement l'agent étiologique de la ou des maladies contractées. Aujourd'hui<sup>2</sup>, il revient sur l'histoire médicale d'un de ces chevaux présentant dans le sang deux parasites et croit que cet animal a succombé à la Baléri dont l'agent pathogène, *T. Pecaudi* Laveran<sup>3</sup>, se présente dans le sang sous deux formes très nettes. Après les expériences que nous venons d'entreprendre sur la Volta noire et le Bani, non seulement nous nous rangeons à l'avis de Cazalbou pour le cheval Douentza, mais nous croyons, quoiqu'il n'ait signalé qu'une forme de parasite dans le sang des animaux infectés, qu'il a également eu affaire à la Baléri dans la contamination de chiens et de chats avec des *Glossina palpalis* capturées à Garo. D'ailleurs la trypanosomiase humaine est très rare sur le Bani et il est inadmissible que quelques mouches infectent des chiens de *T. gambiense* alors que des milliers de ces

1. *Revue de médecine vétérinaire*, 45 octobre 1904.

2. *Revue générale de médecine vétérinaire*, 15 mai 1907.

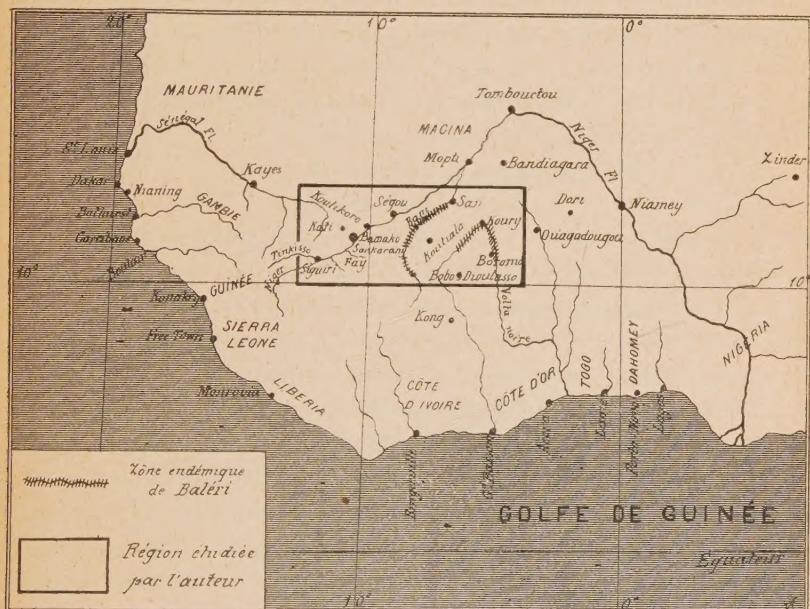
3. LAVERAN. *C. R. Acad. Sciences*, 4 février 1907, et ces *Annales*, mai 1907.

4. *C. R. Académie Sciences*, 17 septembre 1906.

insectes restent inoffensifs pour les pêcheurs constamment piqués.

Pécaud aurait étudié à Kati la Baléri chez des chevaux provenant de Koury. Nous venons de passer trois semaines dans la région arrosée par la Volta, de Koury à Boromo ; nous y avons trouvé l'infection naturelle chez le cheval, l'âne et le chien.

Si l'on jette un coup d'œil sur la carte de nos possessions de la boucle du Niger entre le 11<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> parallèle, on voit que ces territoires sont arrosés par le Bani, la Volta noire et leurs nombreux affluents.



En réalité, beaucoup de ces affluents, tel que celui qui se jette dans le Bani au nord-est de San, ne sont que de simples dépressions de terrain envahies par les eaux du fleuve, débordant pendant trois mois de l'année, août, septembre et octobre ; d'autres tels que le Koni, affluent de la rive droite du Bani, et le Sourou, affluent de la rive gauche de la Volta noire, ne coulent pas toujours toute l'année ; certaines années peu pluvieuses, leur lit est desséché : le long de ces cours d'eau, on trouve peu de mouches et les épizooties sont exceptionnelles.

Ce n'est donc que le long du Bani et de la Volta, et de leurs gros affluents ne se desséchant jamais, que l'on observe différentes trypanosomiases dont la Baléri est sans contredit la plus répandue. On a décrit sous le nom de « forêt-galerie » la végétation intense qui couvre les rives de ces cours d'eau sur une largeur moyenne de 150 mètres ; au delà, sur quelques kilomètres, ce ne sont que des terrains bas, marécageux, souvent inondés, où il ne pousse que des hautes herbes ; là vivent de nombreuses antilopes.

La Baléri fait également « galerie » le long de ces fleuves et dès que l'on s'en éloigne de quelques kilomètres, il semble qu'on ne la trouve plus. Dans les régions étudiées, sur le Bani et ses affluents, le Banifing, la Bagoé, le Baoulé, la Haute-Volta noire de Koury à Boromo, les chevaux s'infectent à coup sûr dans les régions très boisées ; certaines parties du Bani, aux rives déboisées, paraissent indemnes de trypanosomiases. A la résidence de Koury, à 250 mètres seulement du fleuve, les chevaux ne peuvent vivre ; ils sont fatallement condamnés et rares sont ceux qui ont pu résister un an. A 3 kilomètres de ces fleuves, les chevaux paient encore un lourd tribut à la maladie ; les ânes, moins sensibles, y vivent bien ; les régions d'élevage proprement dit ne commencent qu'à 15 kilomètres.

Evidemment, on pourra rencontrer, en dehors des zones à hachures de la carte, des cas de Baléri ; on aura certainement affaire à des cas isolés, à des animaux contaminés sur le bord des fleuves. La contagion d'animal malade à animal sain ne semble pouvoir se faire en dehors de la zone incriminée ; ce qui s'explique, d'après nous, par l'absence de la *Glossina palpalis* dont nous démontrerons plus loin le rôle important dans la transmission de cette trypanosomiase.

Bien que la Baléri ait été observée dans la vallée du Haut-Niger par Pécaud à Kati, par nous-même à Bamako, nous ne croyons pas à l'existence d'un centre enzootique important dans cette région. Les chevaux étudiés par Pécaud provenaient de Koury ; nous n'avons jamais pu établir la provenance exacte du cheval malade que l'on nous amena au laboratoire de Bamako. D'autre part, sur plus de 200 Equidés ou Bovidés trypanosomiés que nous y avons examinés, nous nous sommes toujours, sauf le cas précité, trouvé en présence du *T. Cazalboui*.

La Baléri serait donc, d'après nous, dans la colonie du Haut-Sénégal et Niger, une trypanosomiase du Bani et de la Haute-Volta noire; on ne trouvera de foyer endémique que là où abondent les glossines. L'habitat de ces mouches, qui ne quittent jamais le bord du fleuve explique le terme, Baléri-galerie.

#### INFECTION NATURELLE

Nous l'avons observée chez le cheval, l'âne et le chien.

Chez le *cheval*, la symptomatologie ne semble pas aussi bien caractérisée que l'écrivit Cazalbou, qui n'a d'ailleurs observé que quatre cas.

Nous avons retrouvé des symptômes communs à bien des trypanosomiases : la fièvre intermittente et élevée, le larmoiement, l'écoulement nasal muco-purulent, les lésions oculaires, conjonctivite et kératite interstitielle; le poil, généralement hérissé et terne, reste parfois luisant.

Nous n'avons vu aucun des symptômes cutanés signalés par Cazalbou. Les œdèmes du fourreau et des boulets des membres postérieurs existent, mais les mêmes œdèmes se retrouvent dans la Souma; il en est de même pour la réaction à l'éperon, l'attitude de l'animal et la faiblesse des reins. L'appétit est conservé; les lésions oculaires et les œdèmes sont parfois plus accusés dans la Baléri que dans la Souma; cependant nous ne croyons pas que l'on puisse aisément différencier ces deux affections en n'ayant recours qu'à la clinique. L'indigène lui-même, qui vit constamment avec des troupeaux, ne fait point cette différence.

La durée de l'affection varie de 2 à 5 mois.

Nous n'avons pas eu l'occasion de faire d'autopsie; les propriétaires d'animaux malades n'ont jamais consenti à nous les laisser; nous avons connu la date de la mort qui se produisait toujours loin de nous.

Chez l'*âne*, la Baléri évolue sans fracas et sans symptômes bien caractérisés, nous en avons observé cinq cas; c'est le larmoiement et le poil hérissé, s'arrachant facilement, qui nous avaient incité à examiner le sang; les parasites y étaient très nombreux; les ânes vivaient encore deux mois après le diagnostic bactériologique.

Chez le *chien*, la maladie est aiguë ; la mort survient du 5<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour ; les œdèmes sont très accusés, surtout dans le tissu cellulaire sous-cutané, le long du thorax et dans la région sous-maxillaire ; la fièvre est continue et très élevée, température moyenne du soir 40° ; il y a perte de l'appétit et amaigrissement très rapide ; dans un cas, la paralysie du train postérieur a été complète.

Le parasite est presque toujours présent dans le sang ; il y est non rare chez le cheval, assez nombreux chez l'âne et visible dans le sang du chien pendant toute la durée de la maladie ; il est très nombreux, chez cet animal, dans les derniers jours de la vie : la mort a lieu en hypothermie : températures relevées, 35°,5, 34° et 34°,5 chez trois chiens.

Sur la Volta noire et en certains points du Bani, les Glossines sont en si grand nombre que la quantité de virus inoculé doit être très forte ; dans ces conditions, la durée de l'incubation peut être courte ; elle a été de trois jours chez le chien contaminé sur la Volta, et de cinq chez le cheval Douentza de Cazalbou infecté sur les bords du Bani, à Garo, où les tsétsés sont très abondantes.

#### INFECTION EXPÉRIMENTALE

Nous avons varié le mode d'infection ; le plus fréquemment employé a été l'injection sous-cutanée ; nous avons eu parfois recours à l'injection intrapéritonéale, et intraveineuse chez les animaux de grande taille. Chez le chat et le singe, nous avons utilisé avec succès l'ingestion de cadavres, en partie de cadavres d'animaux morts de Baléri, ou sacrifiés au cours de la maladie. Nous avons tenté trois fois sans succès l'infection par dépôt de sang très virulent sur les muqueuses oculaires et vaginales.

La durée d'incubation varie avec la quantité et la qualité du virus, avec le mode d'inoculation, avec l'âge de l'animal et sa résistance au virus. Elle peut être de trois jours, elle est en moyenne de cinq à huit ; chez les *moutons* et les *chèvres* qui prennent une maladie chronique légère, elle a été de 9 jours avec une injection intraveineuse de 1/2 c. c. de sang très viru-

lent (50 parasites par champ<sup>1</sup>). Le *cobaye* se distingue de tous les autres animaux sensibles par la longueur de l'incubation qui n'est jamais inférieure à 20 jours et qui a été une fois de 53 jours.

**RAT.** — Privé de rats blancs, nous avons utilisé le rat gris du pays, en tout point semblable aux rats de nos greniers de France ; il vit assez difficilement en captivité ; on peut donc fixer exactement chez lui la durée de la maladie. Chez deux jeunes rats ayant reçu sous la peau 1/4 c. c. de sang de *Cercopithecus ruber* aux parasites rares, les trypanosomes sont apparus le 7<sup>e</sup> jour et devenaient très nombreux les 9<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> jours. Deux rats adultes, inoculés à la pipette avec un sang très virulent, avaient des parasites rares dans le sang le 4<sup>e</sup> jour ; ces 4 rats sont morts au 18<sup>e</sup> jour de la maladie pour les premiers, au 16<sup>e</sup> jour pour les seconds ; il est très probable que la Baléri n'a pas été la seule cause de ces quatre décès simultanés.

Nous avons inoculé 28 rats ; la période d'incubation moyenne pour un animal adulte avec un virus à 15 parasites par champ injecté sous la peau a été de 4 jours : les parasites pullulent les 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> jours, puis réapparaissent irrégulièrement dans le sang jusqu'à la mort qui a rarement lieu avant le 20<sup>e</sup> jour. Nous avons observé qu'un rat, présentant un jour de nombreux parasites, n'en montrait plus le lendemain ; les trypanosomes reprenaient quelques jours après ; le sang restait toujours infectieux.

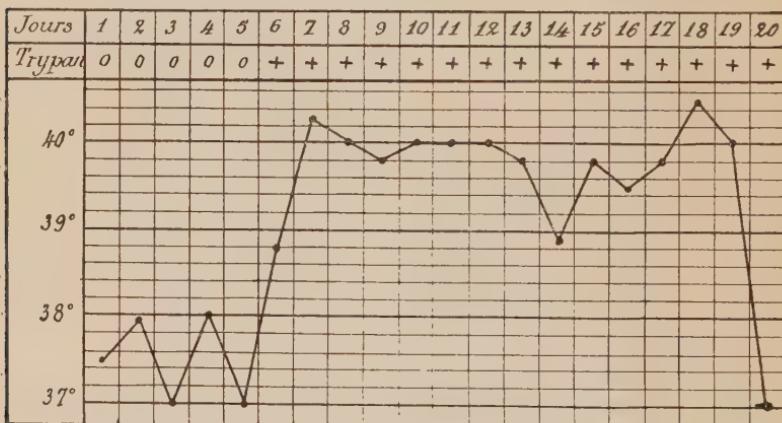
L'amaigrissement est le seul symptôme bien caractérisé. Les formes longues du *Tr. Pecaudi* dominent. À l'autopsie, on trouve une hypertrophie de la rate, très molle.

**CHIEN.** — Chez cet animal, la Baléri a une évolution très rapide ; elle le tue généralement en 20 jours. La période d'incubation avec 1 c. c. d'un virus faible est de 8 jours. La maladie débute par une forte fièvre qui persiste jusqu'à la mort ; l'animal reste couché, sonnole toute la journée, mange très peu, maigrit très rapidement, a de la diarrhée, du larmoiement, de la kérato-conjonctivite et souvent de l'œdème des paupières, quelquefois de l'œdème des parois thoraciques ; dans les jours

<sup>1</sup> Chaque fois que dans ce travail il sera question de champ microscopique, champ s'appliquera à l'oculaire 4, objectif 7, de Stiassnie.

qui précèdent la mort, on observe parfois de la paraplégie du train postérieur. Nous n'avons jamais vu d'animal périr naturellement.

Le parasite est constamment présent dans le sang ; les formes longues dominent ; il est moins mobile que chez le chat. A l'autopsie, on note un épanchement très accusé de liquide citrin dans le péritoine, la plèvre et le péricarde ; ce liquide a quelquefois une teinte rosée. La rate est ramollie et hypertrophiée ; chez un animal de 15 kilogrammes, elle pesait 188 grammes. Le foie est très congestionné et, à la coupe, laisse couler beaucoup de sang ; les ganglions sont engorgés ; le cœur, très gros,



montre à sa surface une arborisation de vaisseaux sanguins très dilatés. Il existe des suffusions sanguines sous-muqueuses dans l'intestin, l'estomac, dans la paroi interne des oreillettes et des ventricules. Les méninges et les enveloppes de la moelle épinière sont très injectées. Dans les ventricules cérébraux, on trouve souvent un épanchement de liquide clair ; deux fois, cet épanchement était sanguinolent.

**CHAT.** — C'est, après le chien, l'animal le plus sensible ; grâce à la facilité de s'en procurer dans les villages, à son peu de volume permettant d'en confier facilement six à un même porteur, le chat doit être choisi en Afrique occidentale par le bactériologiste en voyage pour faire un diagnostic sûr et rapide ; le chien est trop encombrant ; le chat est facile à manier, la goutte de sang nécessaire à l'examen microscopique étant pré-

levée à l'extrémité de la queue. Le diagnostic est rapide parce la Baléri sévit sur des animaux de grande taille qui permettent de prélever aisément 10 c. c. de sang dans la jugulaire ; l'injection sous-cutanée ou intra-péritonéale d'une grande quantité de virus réduit la durée de l'incubation à son minimum. Nous l'avons vue être de 5 jours avec une injection sous-cutanée de 5 c. c. d'un virus faible (2 à 3 parasites par champ) et de 2 jours 1/2 après une injection sous-cutanée de la même quantité d'un virus à 15 parasites par champ.

L'infection du chat éliminera la Souma qui se trouve avoir les mêmes zones endémiques que la Baléri. Évidemment, les deux parasites diffèrent beaucoup quand on les examine sur des frottis de sang colorés ; mais leur mobilité excessive, qui les rend assez difficiles à diagnostiquer à l'examen du sang frais, justifie l'emploi du chat comme moyen de diagnostic au cours d'un voyage où chaque jour on fait 25 kilomètres à cheval, où le temps presse ; l'inoculation de cet animal qui demande à peine 5 minutes est bien plus rapide et plus simple que la fixation et la coloration d'une lame. D'autre part, 3 ou 4 jours après l'apparition du *T. Pecaudi* dans le sang, ce parasite se présente nettement avec ses caractères morphologiques et son dimorphisme très accusé qui permettent de le distinguer du *T. dimorphon*.

Le chat est donc une bonne pierre de touche pour diagnostiquer la Baléri.

Si 6 expériences suivies de 6 succès sont suffisantes pour être affirmatif, on peut assurer que l'infection par ingestion d'organes d'animaux atteints de Baléri est facilement réalisable.

Notre premier chat a été infecté avec le cadavre d'un rat mort de Baléri que nous lui avons donné à manger ; l'incubation a été de 6 jours ; les parasites, non rares le 7<sup>e</sup> jour, devenaient très nombreux le 15<sup>e</sup> ; à la fin du 2<sup>e</sup> mois, l'examen du sang est négatif, et les trypanosomes ne sont jamais revus dans les multiples examens microscopiques pratiqués jusqu'à la mort de l'animal qui eut lieu le 80<sup>e</sup> jour : le sang est toujours resté infectieux pour le rat.

Un deuxième chat est nourri, le 15 mars 1907, avec les organes abdominaux et thoraciques d'un rat très parasité et sacrifié une heure avant le repas ; 11 jours après, les parasites

apparaissent dans le sang ; le 20<sup>e</sup> jour, ils sont excessivement nombreux ; ils restent nombreux le 2<sup>e</sup> mois, non rares le 3<sup>e</sup> ; l'animal meurt le 108<sup>e</sup> jour.

Chez 2 chats, avec une pince, on dispose au fond de la gorge deux foies de rats très parasités sacrifiés depuis une demi-heure ; après la déglutition, on leur lave à l'eau la gueule qui ne montre à un examen minutieux aucune trace de blessure. L'infection est réalisée après 14 jours d'incubation. Ces animaux, par mesure d'économie, sont sacrifiés à la fin du 3<sup>e</sup> mois ; les parasites sont encore nombreux dans leur sang.

Chez deux chats, l'expérience précédente est refaite dans des conditions identiques ; mais le lavage à l'eau est suivi d'un nettoyage de la cavité buccale avec un tampon trempé dans une solution de sublimé au millième ; les deux animaux s'infectent ; l'incubation a été de 15 jours.

D'autres chats ont été infectés par injection sous-cutanée ; ce mode d'infection diminue la période d'incubation qui varie de 3 à 6 jours suivant la qualité et la quantité du virus.

Deux chats ont reçu dans chaque œil 2 gouttes de sang très virulent ; ils ne se sont point infectés ; une inoculation sous-cutanée a montré qu'ils n'étaient pas réfractaires.

La Baléri présente chez cet animal les symptômes suivants : amaigrissement rapide sans perte d'appétit ; fièvre assez élevée au début qui disparaît très rapidement ; œdèmes rares, affectant principalement les paupières ; chute des poils sur le sommet du crâne et en avant des oreilles, occasionnant une sorte de calvitie ; lésions oculaires fréquentes. Parmi ces dernières, prédomine la kératite interstitielle qui manque bien rarement ; nous avons vu trois fois cette kératite guérir et l'œil reprendre sa transparence ; deux fois, nous avons noté une récidive suivie de guérison.

La durée de la maladie varie avec la qualité du virus ; nous avons tué avec un virus-âne des bords de la Volta un jeune chat en 15 jours, un chat adulte en un mois ; au 3<sup>e</sup> passage sur le chat, le virus ne tuait plus qu'en 2 mois 1/2. D'après nous, la durée moyenne de la Baléri chez le chat est de 3 mois. Nous n'avons jamais observé de guérison ; la mort a toujours lieu en hypothermie ; l'animal cesse de manger 24 heures avant et se couche.

Le parasite est toujours présent dans le sang pendant le premier mois de la maladie; à partir du 2<sup>e</sup> mois, sa présence peut être intermittente. Les formes longues dominent; les formes courtes et larges sont toujours visibles.

A l'autopsie la seule lésion caractéristique est l'hypertrophie de la rate.

**SINGES** — Nous avons surtout expérimenté avec le *Cercopithecus ruber* qui s'infecte très facilement; les *Cerc. viridis* et *callitrichus* sont sensibles; le cynocéphale est réfractaire. Nous avons surtout utilisé l'injection sous-cutanée; nous avons, sans obtenir de résultat positif, déposé sur les muqueuses conjonctivales et vaginales quelques gouttes de sang très virulent. Nous avons tenté une seule fois l'infection par ingestion. L'animal (*Cerc. ruber*) a avalé 10 grammes de foie de chat sacrifié 1 heure avant le repas; il s'est infecté.

La durée de l'incubation varie de 6 à 15 jours; elle a été de 6 jours avec 1/3 c. c. de sang de rat à 20 parasites par champ.

Le début de la maladie est caractérisé par une forte fièvre, qui, continue et au voisinage de 40° pendant le premier septéninaire, diminue pour se maintenir aux environs de 38° pendant une dizaine de jours, puis devient intermittente: l'amaigrissement est assez rapide; l'appétit est conservé, sauf dans quelques cas très aigus où la mort a lieu vers le 10<sup>e</sup> jour; l'appétit est alors très diminué, et une très forte fièvre (température 41°) jette l'animal dans un état d'abrutissement et de somnolence dont il est difficile de le tirer. L'œdème des paupières existe souvent avec un très léger larmoiement; les ganglions sont hypertrophiés et le sus-épitrochléen se sent très bien. Pas de lésions oculaires. La somnolence est très accusée vers la fin de la maladie qui dure de 10 jours à 1 mois 1/2. Dans les derniers jours de la maladie, l'hypothermie est très marquée: le thermomètre placé dans le rectum accuse de 34 à 35°. La mort n'est pas fatale et la guérison est survenue trois fois sur 10 animaux inoculés.

Le parasite est toujours présent dans le sang et parfois en très grande quantité; un mois après la disparition des trypanosomes chez les cercopithèques guéris, 2 c. c. de sang, en injection sous-cutanée, n'infectaient plus le rat ni le chat.

A l'autopsie, on note des épanchements dans les séreuses et

les ventricules, un cœur feuille morte, une rate hypertrophiée et molle, un foie très congestionné, un engorgement ganglionnaire généralisé.

**COBAYE.** — Le professeur Laveran a inoculé 25 cobayes ; a durée moyenne de la maladie, toujours mortelle, a été de 40 jours, minima : 18 et 23 jours ; maxima : 97 et 91 jours.

Jusqu'à ce jour, nous avons expérimenté avec 3 virus différents provenant du cheval, de l'âne et du chien ; nous avons constaté que nos cobayes, nés à Bamako de père et mère importés de France, contractaient une affection à évolution lente qui, depuis 3 mois pour le cheval, 2 mois 1/2 pour l'âne, 2 mois pour le chien, non seulement n'a pas tué nos animaux, mais paraît les laisser en bon état de santé ; on ne note chez eux aucun symptôme morbide.

Pour infecter nos cobayes, nous avons eu recours à l'injection sous-cutanée. La durée de l'incubation est très longue ; elle a été de 26 jours avec un virus qui, à la même dose, infecte le chien en 6 jours, le chat en 10 ; de 23 jours avec le virus-âne infectant le chat en 4 jours ; de 24 jours avec 1/4 c. c. de sang très virulent ; enfin de 52 jours avec 1 c. c. de sang prélevé dans le cœur d'un cobaye aux parasites nombreux, 10 minutes après sa mort accidentelle (rupture de la rate). Ce cobaye, le seul que nous ayons perdu, est mort au 3<sup>e</sup> mois de son infection, à peu près subitement d'une rupture spontanée de la rate. Le fait n'est pas rare en trypanosomiase.

Le parasite avec ses deux formes, toujours très distinctes, est constamment présent dans le sang, et souvent en nombre considérable ; il y est très mobile ; les formes courtes sont aussi fréquentes que les longues. Si le chat, par son peu de volume et la courte durée d'incubation, est à recommander pour un diagnostic rapide en cours de voyage, le cobaye, qui ne peut être utilisé dans le même but à cause de la lenteur de l'incubation, reste l'animal de choix pour le transport du virus à longue distance, du Niger en France par exemple, et la conservation au laboratoire du *T. Pecaudi*.

**BOVIDÉS.** — Le fait de ne point rencontrer, chez les Bovidés, la Baléri dans les régions où elle sévit sévèrement sur les Équidés pouvait faire prévoir leur résistance à cette trypanosomiase. En effet, la maladie expérimentale est chronique et paraît évo-

luer sans autre symptôme qu'un léger amaigrissement; il est vrai que les circonstances nous ont contraint d'expérimenter avec le bœuf bambara sans bosse, assez résistant à la Souma. Il est possible que le zèbre soit plus sensible. La durée de l'incubation est en moyenne de 10 jours avec 1/2 c. c. de sang aux parasites nombreux (15 à 20 par champ). Au début, les parasites sont nombreux dans le sang périphérique et la forme longue domine; au deuxième mois, les formes larges, assez rares au début, deviennent nombreuses; la présence du parasite dans le sang est alors intermittente. Nos animaux sont encore vivants en septembre; ils ont été inoculés en juin et juillet. Leur sang est toujours infectieux pour le rat, même lorsque l'examen microscopique est négatif depuis 8 jours.

**MOUTONS ET CHÈVRES.** — Chez un mouton à laine du Macina inoculé à la pipette avec un sang très virulent (50 parasites par champ) de rat, les trypanosomes apparaissent rares le 9<sup>e</sup> jour et demeurent visibles très rares pendant 4 jours, puis disparaissent du sang pour ne plus être revus pendant 4 mois 1/2 d'examens quotidiens; jusqu'au 3<sup>e</sup> mois, le sang infecte le rat. 3 inoculations intraveineuses, à 2 jours d'intervalle chaque, de 10 c. c. de sang virulent de chien ne font point reparaître le parasite; l'animal guéri a l'immunité. Un autre mouton à laine et 2 moutons à poil ont également guéri.

Chez la chèvre, l'affection est aussi bénigne et guérit assez vite.

**PORC.** — Un porc reçut sous la peau 1/4 c. c. de sang très virulent de cobaye; le 15<sup>e</sup> jour apparaissent dans le sang des parasites très rares, qui deviennent assez nombreux le 20<sup>e</sup> jour; l'animal maigrit, mais ne présente aucun autre symptôme bien caractéristique; les parasites apparaissent dans le sang d'une façon intermittente; l'animal est encore vivant 4 mois après l'inoculation.

2 coqs et 1 PIGEON se sont montrés réfractaires à l'inoculation sous-cutanée.

#### AGENT PATHOGÈNE

L'agent pathogène est le *T. Pecaudi* Laveran. Dans les infections naturelle et expérimentale, le parasite est toujours présenté avec ses 2 formes bien caractéristiques par

le professeur Laveran (*l. c.*) ; généralement la forme longue est plus fréquente ; certaines de ces formes à long flagelle libre mesurent 40  $\mu$  sur 4 à 5 ; elles sont bien plus mobiles que les formes larges, et se meuvent dans tous les sens, mais de préférence flagelle en avant ; l'extrémité postérieure, effilée souvent en tronc de cône, avec son centrosome à 2 ou 3  $\mu$  de cette extrémité, ressemble parfaitement à la tête de brochet du parasite décrit par Dutton et Todd dans la trypanosomiase des chevaux de Gambie.

Les formes courtes sans flagelle libre, toujours visibles dans le sang des animaux malades, particulièrement nombreuses chez le cobaye, ont plus souvent 4  $\mu$  que 3  $\mu$  de large sur 14  $\mu$  à 20  $\mu$  de long ; certains parasites, sans trace de division, mesuraient 6  $\mu$  de large ; la membrane ondulante, peu plissée, n'a parfois que 2 plis. Le protoplasma est très granuleux et souvent vacuolaire au niveau du centrosome.

A l'examen du sang frais, chez le chat par exemple, nous avons vu, dans le protoplasma des formes longues, des points réfringents sphériques, très mobiles, se déplaçant sur toute la longueur du parasite ; nous pensons avoir eu affaire à des granulations protoplasmiques.

Le parasite peut vivre 4 heures sous la lamelle à la température extérieure de 26° ; pendant la 1<sup>re</sup> heure, il est excessivement mobile ; les formes longues quittent le champ d'observation, mais ne le traversent jamais en flèche comme le *T. Cazalboui*. Nous n'avons jamais vu le *T. Pecaudi* s'agglutiner dans le sang du rat mis sous lamelle, ainsi que le signalent Laveran et Mesnil pour le *T. dimorphon*.

#### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic basé sur la clinique ne nous paraît point aussi facile que le dit Cazalbou, qui a le tort de généraliser et de croire que les symptômes cutanés ressemblant aux plaques de dourine sont constants chez les animaux atteints : nous ne les avons pas encore observés et nous avons étudié 8 chevaux. Quant à la paraplégie, si c'est un symptôme fréquent, il n'apparaît malheureusement que tardivement, à la dernière phase de

la maladie : pour une bonne prophylaxie et une thérapeutique efficace, le diagnostic a besoin d'être fait avant l'apparition de ce signe.

Dans le 1<sup>er</sup> mois de la maladie, la symptomatologie ne diffère point, ou diffère si peu de celle d'autres trypanosomiases de la région, telle que la Souma, qu'il sera prudent, pour aller vite et éviter des mécomptes, d'avoir recours au diagnostic bactériologique. Dans les zones d'endémicité de la Baléri, on rencontre aussi la Souma; le diagnostic avec le *T. Cazalboui* est facile ; s'il y avait doute, il n'y aurait qu'à inoculer un animal réfractaire à la Souma, comme le chat ou le chien.

Le dimorphisme d'un parasite, qui se maintiendra chez tous les animaux d'expérience avec conservation du flagelle libre des formes longues et se fixera bien chez le cobaye, permettra d'éliminer le *T. dimorphon* dont les formes, sans flagelle libre, sont souvent plus courtes et surtout plus minces que les formes sans flagelle du *T. Peccaudi*.

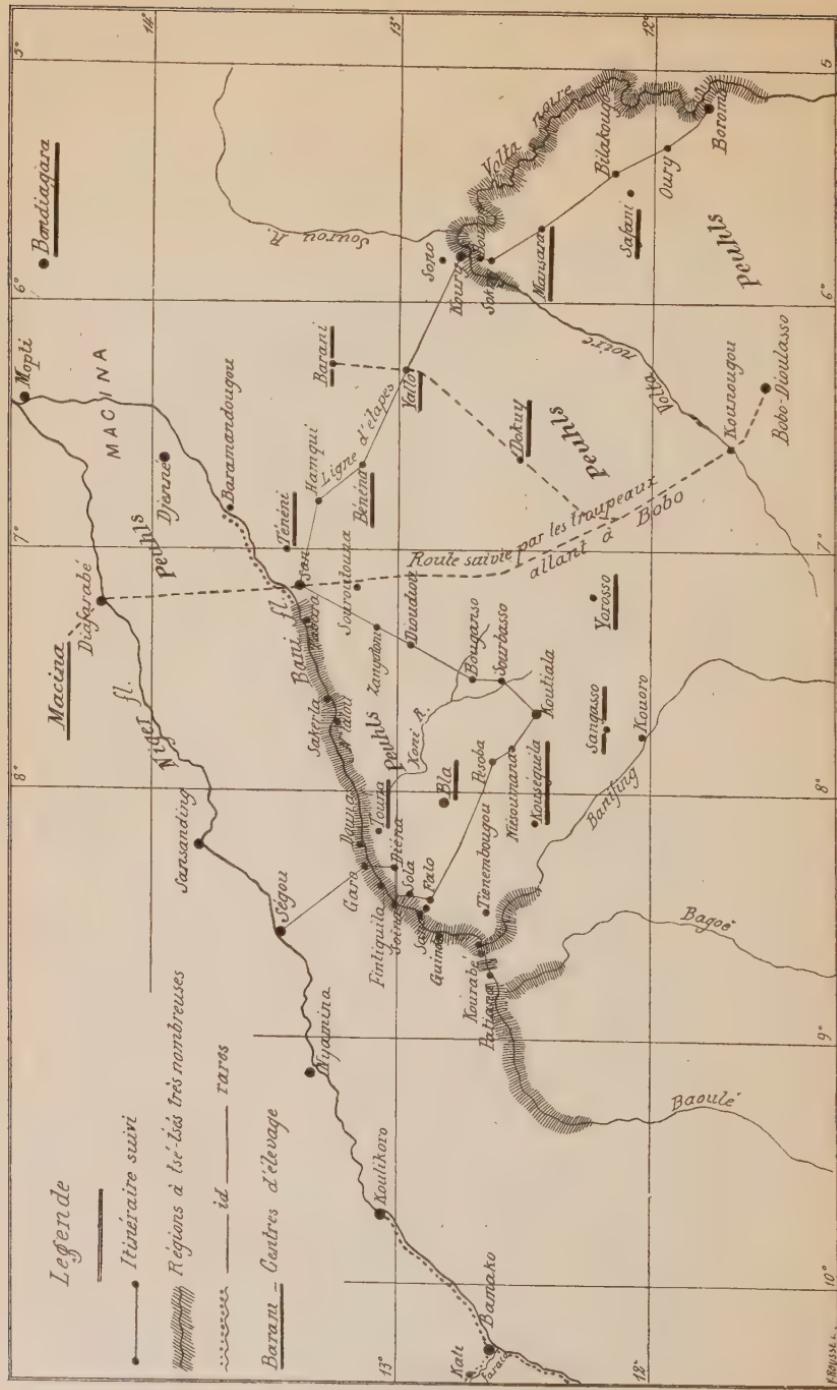
La réaction Laveran-Mesnil, sensibilité d'un animal guéri de Baléri à toute trypanosomiasis différente, est aussi un précieux moyen de diagnostic pour éliminer le *T. dimorphon* ; c'est une méthode qui serait facile à employer, puisqu'on peut assez aisément avoir un *Cercopithecus ruber* guéri de Baléri.

Les formes larges et courtes, toujours présentes dans le sang, seront généralement suffisantes pour éviter la confusion avec le Nagana, Surra, et autres trypanosomiases dont l'agent étiologique ne se présente jamais sans flagelle libre.

#### ÉTILOGIE

La version indigène donne peu d'indications : les Equidés et les Bovidés meurent parce que l'herbe des bords des fleuves est mauvaise ; l'ingestion de viande de caïman pendant l'hivernage est fatale aux chiens, disent les pêcheurs du Bani.

Un fait autrement intéressant est l'abondance des tsétsés le long des fleuves et rivières où sévit la Baléri (voir la carte p. 16). Sur le Bani, ces mouches commencent en amont de Djenné, à un petit village appelé Baramandougou ; elles y sont rares jusqu'à Tabara, en amont de San, pour devenir excessivement nombreuses à Douna et Garo ; de Garo au Banifing, elles existent dans la majeure partie du parcours, bien qu'en



certains endroits déboisés, elles fassent complètement défaut. Le village de Guindo, où l'indigène a des troupeaux de bœufs et quelques chevaux, en est un exemple. A 5 kilomètres environ, en aval et en amont, les rives du fleuve sont nues, et il n'y a point de tsétsés. Pareil fait s'observe à Patiana ; là cependant les chevaux ne peuvent vivre ; une mission catholique, installée près de ce village depuis cinq ans, en a tenté l'élevage : elle a perdu tous ses animaux. A 5 kilomètres du Bani, l'élevage devient possible. Les Bovidés paraissent y bien vivre ; j'ai vu un beau troupeau de 40 vaches.

Le Banifing est une rivière assez étroite, 80 à 100 mètres de large à son embouchure, au cours sinueux et au lit encaissé entre de hautes berges couvertes d'une végétation très touffue ; les glossines y sont en telle quantité que les pêcheurs eux-mêmes l'ont désertée ; on ne trouve aucun village sur ses rives ; c'est le domaine des hippopotames, très nombreux, et des caïmans : la vallée étroite nourrit des troupeaux d'antilopes.

On peut en dire autant de la Bagoé et du Baoulé, sur lesquels nous avons navigué pendant 4 jours ; sur de vastes bancs de sable, où les mouches sont relativement peu nombreuses, on trouve quelques huttes de pêcheurs ; tous les villages sont éloignés d'au moins 5 kilomètres de ces cours d'eau. Parmi les nombreuses mouches recueillies, nous n'avons trouvé que les *Gl. palpalis* et *tachinoïdes*.

La Haute-Volta noire, de Koury à Boromo, sur environ 300 kilomètres, coule entre des berges élevées et très boisées ; on peut difficilement se faire une idée de la quantité considérable de tsétsés que l'on y rencontre ; sur ces bords, comme sur ceux du Banifing, on ne trouve aucun village.

Les glossines ne quittent jamais le lit du fleuve et ne s'en éloignent d'une centaine de mètres qu'exceptionnellement, lorsque la brousse épaisse de la berge se continue dans l'intérieur des terres. *Dans les régions parcourues, là où ces mouches sont très nombreuses*, sur le Bani à Douma et Garo, sur le Banifing, sur la Haute-Volta noire de Koury à Boromo, et probablement tout le long de ce fleuve jusqu'à sa source, *aucun animal domestique ne peut vivre* ; l'homme lui-même fuit devant la distribution par trop généreuse de véritables piqûres d'aiguilles. Parmi ces glossines, c'est la *Gl. palpalis* qui domine ; sur des

milliers de mouches examinées, nous en avons trouvé 80 0/0, et 20 0/0 seulement de *Gl. tachinoïdes*. Nous avons capturé 3 échantillons de *Gl. morsitans*.

Avant d'avoir l'occasion de parcourir des zones endémiques de Baléri, nous avions étudié au laboratoire de Bamako le rôle possible des tsétsés et en particulier de la *Glossina palpalis* dans la transmission de cette trypanosomiase. A Bamako, on peut assez facilement se procurer quelques *Glossina palpalis*. A 4 kilomètres environ à l'ouest de la ville, coule un petit affluent du Niger appelé le Faraco ; sur ses rives où la végétation est très dense, on peut aisément prendre chaque jour une trentaine de mouches. Dans nos chasses, nous avons observé que la tsétsé pique plus volontiers un animal qui sort de l'eau ; aussi, pour capturer ces insectes, avions-nous soin d'asperger avec l'eau de la rivière un veau qui devenait aussitôt un appât très recherché des glossines. N'obtenant pas d'infection naturelle chez cet animal ni chez le chien plus sensible, nous avons fait piquer un cobaye très parasité par 10 mouches ; 12 et 24 heures après, nous les avons nourries sur des cobayes neufs ; l'infection ne s'est point produite. Après un demi-repas fait sur ce même cobaye très parasité, nous avons porté 6 mouches sur un cobaye neuf ; elles ont immédiatement achevé leur repas sans qu'il y ait eu contamination. Le sang de tous ces animaux mis en expérience a été examiné pendant deux mois.

Quand il nous a été donné, en juin, de pouvoir voyager à travers les essaims de glossines de la Haute-Volta noire, nous avons préparé de nouvelles expériences, mais en utilisant le chien, animal très sensible. Nous avons pensé que la contamination de cet animal exposé aux piqûres de tsé-tsé dans une embarcation où l'on ne trouverait aucune autre mouche fréquente, plaiderait en faveur du rôle positif de ces insectes.

La Haute-Volta noire est le fleuve par excellence pour ce genre d'expérience ; assez étroit, 40 mètres environ de largeur, il coule, encaissé la majeure partie de l'année entre des rives excessivement boisées : cette végétation intense est surtout formée de broussailles épaisses qui tapissent les bords du fleuve, au point d'exiger parfois une demi-heure de navigation avant de rencontrer la clairière favorable à l'accostage. Nous avons navigué pendant 4 jours sur cette infernale Volta, au

milieu d'un essaim continu de glossines, seules mouches piquantes rencontrées, qui nous harcelaient de l'aube jusqu'à la nuit, et dont l'aiguillon traversait souvent deux épaisseurs de vêtements de toile; par clair de lune, nous avons encore été piqués à 9 heures du soir.

On ne sent point la mouche se poser sur la peau, mais elle signale douloureusement sa présence par une piqûre en tout point comparable à celle d'une aiguille; c'est une douleur fugace qui ne persiste pas comme celle du moustique ou de la guêpe; elle est immédiatement ressentie, ce qui explique le geste de l'indigène pour chasser l'insecte qui ne s'est pas encore nourri. Toutes les piqûres ne sont pas douloureuses; certaines passent inaperçues et permettent à la mouche d'achever tranquillement son repas. Quand on voyage avec des chiens dans les régions à tsétsé, au début l'animal se défend, mais il a à répondre à des attaques si nombreuses qu'il y renonce bientôt et se laisse saigner. Sur notre peau, la piqûre ne laisse aucune trace; sur la peau de la région abdominale du chien, sur celle du cobaye, on note une petite ecchymose violacée de 15 millimètres environ de diamètre. Quand la piqûre passe inaperçue, l'insecte se gorge de sang et son abdomen plat triple de volume; il reste de 1 à 2 minutes collé à l'épiderme, les palpes maxillaires toujours en continuité avec l'axe du corps et la trompe, devenue perpendiculaire à cet axe, est enfoncée jusqu'au bulbe dans la peau.

Nous naviguions à la perche et notre barque ne s'arrêtait chaque jour que 2 heures à la tombée de la nuit; tout le reste du temps, nous étions au milieu du fleuve, exposés aux piqûres des glossines.

Nous avions avec nous un jeune chien d'un an qui avait fait en février un voyage en Haute-Guinée où les glossines assez nombreuses étaient à cette époque-là moins voraces que celles de la Haute-Volta au mois de juin. Dans les affluents du Haut Niger, le Tinkisso, le Fay, le Sankarani, ces mouches piquaient peu les laptots et encore moins le chien.

Cet animal qui, à différentes reprises au laboratoire de Bamako, avait reçu 50 c. c. de sang virulent de Souma sans s'infecter, était en parfait état de santé quand il s'embarquait avec nous à Koury où nous n'avions séjourné que 36 heures. Il fut tellement piqué dès le premier jour du voyage, qu'il chercha à fuir et se jeta à l'eau, gagnant la rive à la nage; nous dûmes l'attacher. Nous n'exagérons nullement en estimant à 200 le nombre de

mouches qui, chaque jour, se gorgeaient de sang sur notre chien. Le surlendemain de notre arrivée à Boromo, 6 jours après le départ de Koury, l'animal avait le nez chaud, refusait de manger, restant couché toute la journée; l'examen microscopique du sang fut positif : sous la lamelle, nous trouvions une dizaine de parasites très mobiles, très longs, avec flagelle libre, accompagnés de 3 formes courtes très larges. 1/2 c. c. de sang est injecté sous la peau d'un chat et d'un cobaye.

Le chien a le soir une forte fièvre, température 41°; sa démarche est hésitante, le pourtour des yeux légèrement œdématisé et le paquet ganglionnaire sous-maxillaire très engorgé; l'amaigrissement est déjà apparent, surtout à l'arrière-train. Le 4<sup>e</sup> jour de l'infection, on note de l'œdème sur tout un côté du corps et dans la région sous-maxillaire; l'animal refuse toute nourriture, la fièvre est très élevée, température 41°, 5, la démarche difficile; les parasites sont très nombreux dans le sang; les formes longues dominent; leur mobilité et les dimensions de certaines atteignant 40  $\mu$ , ainsi que la présence de formes larges très distinctes, permettent dès ce moment d'affirmer le diagnostic de Baléri.

Les 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> jours, les symptômes persistent, graves et menaçants, et une paraplégie légère de l'arrière-train apparaît alors; l'amaigrissement est très accusé, les parasites sont toujours nombreux dans le sang. La paraplégie, qui s'accentue le lendemain, devient le 8<sup>e</sup> jour de la paralysie de tout le train postérieur; comme nous sommes en route pour regagner Koury par voie de terre, nous abandonnons au campement notre animal à l'agonie,

Le jeune chat inoculé présente des parasites rares dans le sang le 7<sup>e</sup> jour; les trypanosomes devinrent rapidement nombreux; l'animal qui mangeait beaucoup était d'une maigreur excessive, et sans autres symptômes, sans œdème, sans lésions oculaires, il mourut le 19<sup>e</sup> jour. Un chat adulte, inoculé avec son sang, nous a fait la Baléri type de cette espèce animale; actuellement malade depuis un mois et demi, très maigre, il présente de la kératite interstitielle double, et a des parasites nombreux dans le sang; l'appétit est conservé. Chez le cobaye, la durée de l'incubation a été de 24 jours; actuellement, 2 mois après l'apparition des parasites dans le sang, il est en excellent état, a de nombreux trypanosomes dans le sang et les formes larges y sont fréquentes.

Nous pouvons donc affirmer que notre chien a bien contracté la Baléri.

La *Glossina morsitans* étant très rare sur la Haute-Volta, ce sont les *Glossina palpalis* et *tachinoides*, surtout la première, qu'il faut incriminer dans la transmission du *T. Pecaudi*. Il est assez difficile d'expérimenter avec les petits animaux de laboratoire qui ne sont point piqués naturellement par les mouches; il faut capturer ces insectes sur un autre animal quand ils commencent à prendre leur repas; ils le continuent volontiers sur les flancs épilés du cobaye. Est-ce parce que ces glossines ont déjà débarrassé leur trompe des germes qu'elle pouvait recéler et versé dans l'épiderme du laptot ou de l'animal sur lequel on les

capture la totalité du virus qu'elles peuvent convoyer? ou bien est-ce parce que le nombre utilisé était insuffisant? Toujours est-il qu'un cobaye piqué par trente mouches, au cours du voyage fatal au chien, ne s'est point infecté.

Sur le Bani, principalement sur ses affluents, le Banising, la Bagoé, le Baoulé, la navigation est tout aussi désagréable que sur la Volta noire; les glossines y sont très abondantes; nous y avons voyagé pendant 15 jours, emmenant avec nous 3 chiens, 2 adultes et 1 jeune; ces animaux ont été très piqués, et exclusivement par cette catégorie de mouches piquantes; au cours du voyage, les parasites sont apparus dans le sang de nos animaux, successivement les 9<sup>e</sup>, 13<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> jours; nous ne nous sommes pas contentés des caractères morphologiques du trypanosome pour diagnostiquer la Baléri; l'inoculation au chat et au cobaye a bien montré que nous avions affaire au *T. Pe-caudi*.

Si les taons et les stomoxes jouent un rôle dans la transmission de la Baléri, il est certainement très effacé, puisque cette trypanosomiase ne quitte pas les bords immédiats des fleuves, et qu'elle ne paraît exister que là où il y a des tsétsés.

Existe-t-il un réservoir à virus en dehors de l'animal malade? Les auteurs anglais et allemands (Koch) ont observé que les glossines piquaient l'hippopotame et le caïman; au cours de notre voyage, partout où les tsétsés étaient abondantes, les caïmans et les hippopotames étaient nombreux; un autre facteur qui ne nous paraît point négligeable est la présence, dans les vallées des fleuves parcourus, de troupeaux d'antilopes diverses et de sangliers. Il est bien difficile d'expérimenter avec l'hippopotame. Il est bien plus facile de tenter la même expérience avec le caïman, surtout sur le Bani où les Somonos et Bosos, races de pêcheurs, en capturent souvent dans leurs filets; nous avons pu, à San, en avoir un de 2 mètres de long; l'examen microscopique du sang a été négatif; l'inoculation de 8 c. c. de sang du cœur sous la peau d'un chien n'a été suivie d'aucun résultat. A Garo, 1/4 de c. c. du sang d'un jeune caïman a été sans effet injecté à un chien; le foie de l'animal a été mangé par un chat sans suites intéressantes.

Sur la Haute-Volta, nous avons navigué pendant 12 heures à travers un nuage tellement compact de chauves-souris, sorte

de grosses roussettes, que nous avons pu en tuer 25 d'un coup de fusil; l'examen du sang frais et coloré a été négatif. Nous avons tué un *Cercopithecus viridis* adulte : rien dans le sang.

#### PROPHYLAXIE

Elle est tout entière dans la destruction du réservoir à virus et de l'agent de transmission.

a) Le seul *réservoir à virus* que nous connaissons pour le moment est l'animal malade dont le sang contient des parasites pendant toute la durée de la maladie; quand la mort approche, l'animal se couche et ne réagit plus aux piqûres; il n'a plus la force de lutter et est envahi par de nombreuses mouches piquantes qui, après la mort, pourront être dangereuses pour les animaux qui paissent dans le voisinage. En attendant un médicament pouvant jouer un rôle prophylactique efficace en faisant disparaître le parasite du sang, — et l'atoxyl, quand les différentes études en cours nous auront mieux fait connaître son emploi, sera peut-être ce médicament, — l'abatage de l'animal dès le début de la maladie nous semble tout indiqué. On ne l'obtiendra que bien difficilement de l'indigène qui escompte toujours une guérison possible; on pourrait cependant l'y contraindre. Il faudra aussi se méfier de l'âne qui, atteint, porte de nombreux parasites dans le sang sans en être trop incommodé. Il faudra conseiller aux éleveurs d'éliminer cet animal du voisinage immédiat de leurs chevaux. Dès que la maladie sera reconnue chez le cheval, on l'isolera loin de la jumenterie; l'indigène, surtout le Peuhl, sait assez bien reconnaître une trypanosomiase à ses débuts; mais, ignorant, il ne prend aucune mesure contre l'animal malade. Ce qui lui échappe surtout, c'est que des animaux de race différente puissent être atteints de la même maladie. Généralement, dans une épidémie de Souma chez les bœufs, il ne craint pas pour son cheval et le laisse au voisinage du troupeau malade; évidemment cet animal contracte la maladie. Quoique la Baléri naturelle n'ait pas encore été observée chez les Bovidés, aussi bien pour cette maladie que pour la Souma, il faudra prescrire à l'éleveur d'isoler un troupeau dès que s'affirme une mortalité insolite.

Aux troupeaux en déplacement d'une région dans une autre, traversant les zones d'élevage de la bouche de la

Volta et des provinces arrosées par le Bani et ses affluents, on doit imposer des gîtes d'étapes dans des régions saines, à 3 kilomètres environ des troupeaux sédentaires. Si ces troupeaux sont malades, ceux de passage ne se contamineront pas, et si c'est le troupeau étranger qui est atteint d'une trypanosomiase quelconque, Baléri ou Souma, c'est l'élevage local qui sera épargné.

D'autre part, il y aurait lieu d'étudier une ou plusieurs voies d'exportation sur la Haute-Côte d'Ivoire et la Gold-Coast, réduisant au minimum tout contact avec les fleuves contaminés. La voie empruntée par les indigènes venant du Macina et se rendant à Bobo-Dioulasso nous semble bonne; elle traverse le Bani près de San où il y a très peu de tsétsés, et la Volta noire à Kounougou où les mouches sont assez rares, grâce au défrichement des rives sur une centaine de mètres. D'après enquête faite auprès des chefs peuhls, il paraît que la mortalité des troupeaux en déplacement ne dépasse pas 5 0/0. « Mais, disent-ils, si nos animaux arrivent dans de bonnes conditions sur les marchés importants du cercle de Bobo-Dioulasso ou de la Haute-Côte d'Ivoire, ils y deviennent rapidement malades; aussi nous empressons-nous de les vendre, redoutant l'épidémie qui fait beaucoup de victimes. » Nous ne croyons pas que le virus soit convoyé par le troupeau; la mortalité aurait tout aussi bien lieu en cours de route. Comme les trypanosomiases ont en général bien des points communs, il ne nous paraît point déplacé de citer ici le fait suivant relatif à la Souma, qui corraboré notre façon de voir.

Il s'agissait de pourvoir facilement de génisses le centre vaccinogène de Bamako qui recrute difficilement sur place; nous nous adressons aux éleveurs du Sahel qui ont de nombreux troupeaux de zébus. Un troupeau de 10 génisses de cette race est acheté dans la région de Tombouctou et parvient à Bamako dans d'excellentes conditions, voyageant en vapeur jusqu'à Koulikoro.

Connaissant la grande sensibilité de ces Bovidés à la Souma, nous les surveillons à ce sujet et examinons leur sang une fois par semaine; ce n'est que 40 jours après leur arrivée que nous constatons le premier cas, rapidement mortel; en 1 mois, nous en perdons 6; le fait se passait en février et mars, c'est-à-dire en pleine saison sèche; les 4 génisses qui ont échappé à la contamination, contamination contre laquelle nous n'avons point lutté, pour bien prouver qu'en toute saison Bamako et ses environs forment un foyer enzootique de Souma, ont été vendues aux enchères, ainsi qu'il nous

est prescrit de le faire, après récolte du vaccin. Nous n'avons trouvé acquéreur que chez les Maures qui rapidement les renvoient dans le Sahel; le Bambara sait très bien que le zèbu se peut vivre à Bamako. Il est bien certain que les génisses de ce troupeau se sont contaminées sur place et n'ont point apporté le germe avec elle. On s'expliquerait difficilement la latence d'un germe qui, après un mois, se réveillerait pour devenir virulent au point de tuer en 15 jours des animaux très bien nourris.

Il y a donc lieu de penser que les troupeaux des Peuhls de la boucle du Niger, indemnes de Baléri et de Souma, doivent trouver dans la province de Bobo-Dioulasso, et surtout en Côte-d'Ivoire et en Gold-Coast, des centres endémiques de trypanosomiase qui les décime dans les mois qui suivent leur arrivée.

Nous admettons volontiers qu'exceptionnellement le troupeau puisse être contaminé au point de départ ou en cours de route; dans ces cas, l'administration peut facilement s'en rendre compte et prendre les mesures nécessaires contre l'épidémie en marche. Le troupeau paie patente et, sur une feuille délivrée au chef berger, sont mentionnés le nombre d'animaux et leur espèce; il est donc tout naturel, attendu que l'indigène ne remplace jamais les morts en cours de route, de transformer ce papier en carnet sanitaire et de suspecter une épidémie si la mortalité atteint 20 0/0 de l'effectif après une marche normale de 10 kilomètres par jour.

Des considérations et faits précédents, il résulte qu'il est nécessaire de déterminer les zones épidémiologiques de Baléri et de Souma du sud de la colonie, pour permettre aux troupeaux du nord et du centre des territoires de la boucle du Niger de gagner la Gold-Coast et la Haute-Côte d'Ivoire sans rencontrer sur leur route des foyers permanents et dangereux de trypanosomiase. En outre, si nous admettons le problème résolu, il incombera à ces deux possessions française et anglaise, qui ont tout intérêt à favoriser l'importation de chevaux et bœufs en excellent état, de se préoccuper de l'état sanitaire de leurs grands marchés, afin que l'éleveur peuhl ou bambara qui, à grand'peine, aura conduit au but ses troupeaux indemnes de Baléri, ne les voie pas, au terme du voyage, décimés rapidement par d'autres trypanosomiases, telles qu'elles Souma qui peut exister et être endémique dans des régions sans tsétsés.

b) La destruction de l'*agent de transmission*, la *Glossina palpalis*, semble difficile; cependant on pourrait mettre en pratique un fait d'observation intéressant à signaler ici. Il ressort en effet des constatations faites au cours de notre voyage en saison des pluies sur les deux grands fleuves qui arrosent les territoires de la boucle du Niger, la Volta noire et le Bani, qu'on ne trouve les glossines que sur les cours d'eau aux rives encombrées d'une forte végétation et de broussailles très touffues; dès que la rive est nue, on ne trouve plus de tsétsés; et un débroussaillage sur deux cents mètres environ peut suffire pour permettre aux troupeaux de passer sans danger un fleuve aussi redoutable que la Haute-Volta noire. Le débroussaillage complet est un travail de géant, et il serait peu pratique de le préconiser, surtout dans des régions aussi mal peuplées que les abords de la Haute-Volta, du Banifing et du Baoulé. Le défrichement partiel est possible et peut, à notre avis, rendre des services à l'élevage local. Quand la nature s'est chargée de ce défrichement, comme par exemple à Guindo, gros village bambara de plus de 500 habitants, sur la rive gauche du Bani, entre Garo et le Banifing, on trouve des troupeaux de bœufs, et quelques chevaux; les mouches n'existent pas. En somme, aussi bien sur les affluents du Haut-Niger, visités en février dernier, tels que le Tinkisso, le Sankarani, le Fay, que sur le Bani et la Haute-Volta noire, il suffit qu'à une rive excessivement boisée succède une rive nue pour constater la disparition des glossines.

Je ne saurais terminer ce travail sans remercier mon maître, M. Mesnil, de sa bienveillance habituelle et des précieux conseils qu'il ne m'a point épargnés au cours de mes recherches sur cette trypanosomiase.

---

# Une Conception générale des anticorps et de leurs effets.

---

## 1<sup>o</sup> Les anticorps des toxines solubles.

PAR MM. M. NICOLLE ET E. POZERSKI

---

Nous commencerons par reproduire *in extenso* la communication de l'un de nous à la Société de Biologie (séance du 13 juillet dernier), communication qui résume, d'une façon très succincte, les idées développées dans ce travail et les deux suivants.

Il ne sera question, au cours de la présente étude, que des *anticorps artificiels* des toxines.

I. Les *anticorps artificiels* peuvent être divisés en *trois groupes*, suivant la nature des « corps » ou antigènes correspondants :

a) Les *anticorps des cellules* animales, végétales ou microbien-nes, comprenant deux types bien connus et diamétralement opposés dans leur action : les *coccoagulines* (agglutinines) et les *cetyllysines*. Les coccoagulines, agents de condensation, modifient l'état physique et chimique de tous les éléments sensibles, morts ou vivants, et paralysent, durant leur vie, ceux de ces éléments qui sont doués de mobilité. Ils ne déterminent le phénomène de l'agglomération qu'*in vitro* (ou, *in vivo*, dans des conditions rares et pratiquement équivalentes). Les cetyllysines, agents de décondensation, attaquent les cellules d'une façon plus ou moins brutale et en libèrent des poisons auxquels on peut donner le nom d' « endotoxines vraies ». L'intoxication résultante n'est toutefois réalisable que si la cytolysé s'accomplit assez vite et intéressante, bien entendu, une masse suffisante de substance cellulaire. Cette cytolysé se manifeste *in vitro*, dans certains cas, à un degré plus ou moins marqué ;

b) Les *anticorps des matières albuminoïdes* animales, végétales ou microbien-nes, qui jouissent du pouvoir antigène, comprenant les *albuminocoagulines* (précipitines) et les *albuminolysines* (conception nouvelle). Les albuminocoagulines condensent les substances sensibles, mais ne les précipitent qu'*in vitro*. Les albuminolysines attaquent les matières albuminoïdes et en libèrent, ici encore, des *endotoxines vraies*. On peut considérer comme « endotoxines brutes » les portions de la substance des cellules et les consti-

4. Je ne saurais trop remercier ici mon ami Delezenne qui a bien voulu se priver, en ma faveur, *pendant trois mois*, de l'utile — et agréable — collaboration du Dr Pozerski. Sans cette collaboration, il m'eût été impossible, seul, de multiplier les expériences de fixation du complément (Bordet-Gengou), autant qu'il le fallait, pour ne conserver *aucun doute* sur la valeur des résultats obtenus.

M. N.

uants des extraits cellulaires et des humeurs qui engendrent les endotoxines vraies lors de la cytolysé et de l'albuminolysé. Cette dernière ne s'accompagne, *in vitro*, d'aucune modification discernable;

c) Les *anticorps* des « toxines solubles » animales, végétales ou microbiennes, comprenant les *toxinocoagulines* (antitoxines) et les *toxinolysines* (conception nouvelle). Les toxinocoagulines condensent les toxines (brutes) sensibles, sans que cette condensation se manifeste à l'œil nu, au microscope, ou à l'ultramicroscope. Les toxinolysines attaquent ces mêmes toxines et en libèrent les *toxines vraies*, sans qu'il y ait non plus de changement visible *in vitro*. On peut considérer comme *toxines brutes* les constituants des extraits cellulaires ou des filtrats microbienns qui engendrent les toxines vraies lors de la toxinolysé. Inutile de rappeler que, bien souvent, on introduit à la fois, dans l'organisme animal, des endotoxines brutes et des toxines brutes, sous des formes concrètes d'ailleurs très variées.

II. Les anticorps des cellules ne représentent, en somme, que les anticorps des « albuminoïdes figurés » et ne diffèrent point, essentiellement, de ceux des albuminoïdes non figurés. Les anticorps des toxines, bien que se rattachant, eux aussi, aux anticorps des albuminoïdes, s'en écartent assez, et par leurs caractères propres et par ceux de leurs antigènes, pour mériter une place à part.

III. L'organisme animal, auquel on administre une cellule, un albuminoïde ou une toxine (étrangers), réagit par le moyen des deux anticorps correspondants, coaguline et lysine. Dans la majorité des cas, tout au moins, *ces deux anticorps sont formés parallèlement*, bien que leurs quantités respectives demeurent habituellement variables, à un moment donné et en un point (ou un système) donné de l'économie. C'est cette abondance, variable *dans le temps et dans le lieu* — et subordonnée à la qualité de l'animal et à celle de l'antigène d'une part, à la qualité<sup>1</sup> et à la voie d'introduction de l'antigène de l'autre — que traduisent, objectivement, les phénomènes classiques de l'immunité et de l'hypersensibilité. Phénomènes diamétralement opposés en leurs résultats, mais capables de se succéder, voire de se remplacer chez un même sujet, suivant l'époque et le mode choisis pour la réadmission (ou les réadministrations) de l'antigène.

IV. A un point de vue théorique et absolu, on pourrait considérer les coagulines comme représentant les « bons » anticorps et les lysines comme représentant les « mauvais ». En effet (dans le cas où elles prédominent), les coagulines, en condensant rapidement les antigènes, fournissent à l'organisme le laps nécessaire pour les attaquer peu à peu, sans que la quantité de poison, libérée par unité de temps, puisse déterminer des accidents toxiques (ou tout au moins mortels). Les lysines, au contraire, nous apparaissent (lors de leur prédominance) comme les agents d'un empoisonnement obligé et parfois foudroyant, car l'économie n'offre, vis-à-vis des endotoxines vraies et des toxines vraies, que des moyens de défense très limités, tels que ceux qu'elle oppose, par exemple, aux alcaloïdes. A un point de vue pratique et relatif, il faut s'empêtrer de reconnaître que les lysines

1. Lire : quantité (erreur typographique dans le texte des *C. R. de la Soc. de Biol.*).

(au cas où elles prédominent) rendent journallement des services dans la destruction rapide des antigènes dont la masse et la teneur en poison vrai demeurent limitées, avant tout dans la destruction des unités d'« antigènes vivants ».

V. Il faudra donc, connaissant le double mode réactionnel de l'économie qui vient d'être exposé, nous efforcer de provoquer, selon les cas, la formation prépondérante de coagulines ou de lysines. Il faudra également, là où la lutte par les méthodes bactériologiques semble devoir rester infructueuse, nous adresser à la *thérapie chimique*, si riche de promesses ; on lui demandera, tout d'abord, les moyens de neutraliser les endotoxines vraies et les toxines vraies.

VI. Nous sommes conduits, par *analogie*, à considérer les phénomènes de *résistance* et de *sensibilité normales* comme la « réduction » des phénomènes d'hyperrésistance et d'hypersensibilité (artificielles) ; les premiers se trouveraient donc sous la dépendance étroite (bien que non exclusive) de *coagulines* et de *lysines normales*.

## CONCEPTION GÉNÉRALE DES ANTICORPS ARTIFICIELS CONNUS JUSQU'ICI (LES ANTITOXINES EXCEPTÉES).

Les anticorps artificiels décrits jusqu'ici sont représentés par : les deux groupes opposés d'anticorps cellulaires : cytoagglutinines et cytolysines — un groupe d'anticorps des albuminoïdes : précipitines — et un groupe d'anticorps des « toxines solubles » : antitoxines. Les précipitines constituent, évidemment, les coagulines artificielles des albuminoïdes (comme les agglutinines, les coagulines artificielles des cellules) et, à ces anticorps de condensation, s'opposent les « sensibilisatrices de Gengou », que personne n'a jamais eu l'idée de prendre pour ce qu'elles sont, c'est-à-dire pour les « albuminolysines ». Quant aux antitoxines, nous montrerons qu'elles doivent être considérées comme les coagulines des antigènes correspondants et qu'à ces coagulines s'opposent des lysines non moins spécifiques. — Mais, d'abord, résumons, avec nos idées propres, ce que l'on sait aujourd'hui touchant les caractères généraux des 3 anticorps bien connus, à action visible *in vitro* : *cytoagglutinines*, *cytolysines* et *précipitines*.

La nature de ces anticorps demeure, comme celle des antigènes homologues, absolument impénétrable à nos moyens d'étude présents ; toutefois, l'allure de leurs réactions mutuelles impose cette conviction qu'il s'agit de substances colloïdales, dans les deux cas. Les anticorps existent sous des concentra-

tions très variables, au sein des humeurs, chez les sujets dont l'économie est entrée en conflit avec les antigènes ; parfois, il devient indispensable de recourir à des méthodes d'une extrême délicatesse pour démontrer leur présence, parfois même on échoue (mais il ne faut pas oublier que les procédés de recherches actuels pourront être rendus beaucoup plus sensibles). Les anticorps passent assez fréquemment dans certaines sécrétions (lait, par exemple) ; la transmission au fœtus n'est pas rare, elle aussi. Ajoutons que les anticorps résistent à 55° et qu'ils doivent être tenus pour spécifiques (au moins pratiquement).

On ne met les anticorps en évidence que grâce à leur action sur les antigènes, soit *in vitro*, soit *in vivo*.

1<sup>o</sup> *In vitro*, il a été constaté, tout d'abord, que les anticorps jouissent du pouvoir de *se fixer* sur les antigènes correspondants (Ehrlich). Quoiqu'on ait pu en dire, cette fixation ne revêt pas le caractère d'un phénomène chimique (ainsi que Bordet l'a noté le premier) — et cela, pour les trois raisons suivantes :

1. Selon que l'on ajoute l'anticorps à l'antigène en une ou plusieurs fois, on obtient des résultats (équilibres) différents — Bordet, Danysz, von Dungern, etc...

2. Les phénomènes, engendrés par l'interaction des anticorps et des antigènes, ne manifestent qu'une réversibilité transitoire et de durée ordinairement brève.

3. Les constantes d'équilibre des mélanges « anticorps + antigène » varient avec divers facteurs et, notamment, avec le temps.

Il s'agit donc de phénomènes analogues à ceux que l'on observe lors des interactions de colloïdes, phénomènes auxquels on ne saurait appliquer les lois établies pour les systèmes homogènes (Nernst). Ainsi s'explique, entre autres résultats expérimentaux bien connus, l'existence d'un *optimum*, observé dans toutes les actions d'anticorps.

La *théorie physique*, adoptée par nous, ne saurait rendre compte, a-t-on dit, de la spécificité qui domine l'histoire des anticorps, tandis que la *théorie chimique* l'explique d'une façon satisfaisante. Nous répondrons à cela : que la théorie chimique permet simplement de concevoir la multiplicité des anticorps qui s'opposent aux antigènes, tandis que la théorie physique (telle que nous la comprenons), tout en se refusant à considérer

les phénomènes de fixation comme des réactions chimiques en proportions définies, n'en reconnaît pas moins l'intime corrélation qui existe entre les propriétés physiques des corps et leur constitution chimique. La seconde théorie offre donc le double avantage d'être plus compréhensive que la première et bien plus conforme à l'ensemble des faits connus.

Une fois fixés sur les antigènes, les anticorps y exercent leur action propre, les lysines avec le concours obligé des compléments (Bordet), les coagulines sans l'aide de cette « seconde substance », à laquelle elles demeurent totalement indifférentes. Les coagulines ne déterminent d'effets *visibles* que pour des proportions convenables du système « anticorps + antigène » et en milieu suffisamment salin (Bordet). Les lysines (subordonnées, elles aussi, pour leurs effets, à des conditions de mélange) attaquent, lorsqu'elles ont été *activées* par les compléments (telle est, du moins, notre façon de concevoir le rôle de ceux-ci), les antigènes correspondants et en libèrent, avec une vitesse variable, des *substances toxiques* dont la quantité demeure ordinairement très faible *in vitro* — car ces substances n'ont pu être décelées que dans des cas exceptionnels (il y a donc, ici encore, à perfectionner nos méthodes de recherche). Nous admettons qu'au phénomène initial de la fixation succèdent des changements physiques, puis chimiques des antigènes, toujours peu profonds *in vitro*, mais d'une bien autre intensité *in vivo*.

2<sup>o</sup> *In vivo*, les coagulines ne déterminent que rarement leurs effets dits « caractéristiques » et toujours, alors, dans des conditions analogues à celles qui se trouvent réalisées *in vitro*. Les lysines, au contraire, provoquent la disparition *tangible* des antigènes et, à une disparition rapide, correspondent *ici* des phénomènes toxiques plus ou moins marqués, parfois foudroyants ; c'est qu'*in vivo* les lysines « disponibles » peuvent se renouveler une fois consommées. Il en va de même pour les coagulines et l'on est fondé à admettre que leur *action continue, au sein de l'économie*, amène, dans nombre de cas, un haut degré de condensation des antigènes et une *mort par coagulation* chez les antigènes vivants (microbes).

Comme on le verra ultérieurement, les phénomènes d'*immunité* et d'*hypersensibilité* ne font que traduire à nos yeux l'abondance, variable selon les cas, des coagulines et des lysines *in vivo*.

Nous admettons (par analogie avec les procès digestifs — voir plus loin) que les actions d'anticorps comportent toujours deux phases : condensation, puis dissolution des antigènes. Il y a toujours, en effet, soit *in vitro* (sérum), soit *in vivo* (huméros ou cellules), présence simultanée de coagulines et de lysines (lorsque le « traitement » n'engendre qu'un seul anticorps artificiel, celui-ci est « complété » par l'anticorps normal de nature opposée). *In vitro*, la condensation initiale ainsi que la dissolution terminale peuvent être infiniment réduites ; mais, *in vivo*, elles atteignent constamment un degré marqué puisque, disons-nous tout à l'heure, les coagulines et les lysines se renouvellent une fois consommées (la dissolution notamment finit, dans la règle, par devenir totale, fût-ce après un long temps).

### TOXINOCOAGULINES ET TOXINOLYSINES

Il nous faut établir, maintenant, que les antitoxines doivent être considérées comme les coagulines des « toxines solubles » et qu'à ces coagulines s'oppose un groupe d'anticorps inconnu jusqu'ici, les toxinolysines.

### I

*In vitro*, les antitoxines ne manifestent leur action par aucun changement *visible* des liquides en présence. Il faut donc recourir à l'expérience chez l'animal pour apprécier cette action. Or, l'expérience conduit à admettre que les antitoxines se *fixent* sur les toxines homologues, comme les autres anticorps sur les antigènes correspondants, sans obéir aux lois chimiques. Nous retrouvons ici, caractéristiques, l'effet Bordet — Danysz-Dungern — la réversibilité transitoire et habituellement peu durable des phénomènes — et la variation des constantes d'équilibre des mélanges avec le temps. Mais, une fois fixées sur les toxines, quelles modifications les antitoxines font-elles éprouver à celles-ci ? Ce ne peut-être qu'une coagulation, *puisque les antitoxines, à la manière des agglutinines et des précipitines, agissent sans le secours des compléments*, auxquels elles demeurent totalement indifférentes.

Nous sommes donc convaincus que les antitoxines coagulent les toxines, bien que le fait demeure indémontrable par nos méthodes actuelles d'investigation. Indémontrable? Il existe cependant des cas où l'on voit quelque chose. Ainsi, l'antiricine (Jacoby) l'antiabrine (Haussmann) et l'anticrotine (Bashford) déterminent, dans les « solutions » des toxines homologues, l'apparition d'un coagulum tout à fait typique. Le phénomène suit les lois qui régissent les actions d'anticorps en général; aussi comporte-t-il un *optimum*, pour lequel le précipité offre sa plus grande abondance. Ce précipité optimum recèle, « unis » l'un à l'autre, tout l'antigène et tout l'anticorps. Jacoby, dont les études ont porté sur la ricine et l'antiricine, estime qu'on ne saurait attribuer exclusivement la production du coagulum à une précipitation de la toxine, étant données les dimensions, certainement très faibles, des particules qui forment celle-ci. Aussi admet-il, durant la coagulation, un entraînement parallèle de certains constituants du sérum antitoxique. Il serait plus logique, selon nous, d'invoquer alors une action de précipitine, due à la présence d'antigènes albuminoïdes dans les solutions de ricine. Rien ne prouve, cependant, rigoureusement que cette toxine végétale soit incapable de fournir le précipité observé; d'autant que, dans les expériences de Jacoby, il s'agissait d'un poison purifié par digestion artificielle et que, même des restes d'albumoses ou de peptones n'auraient pu engendrer le coagulum. Les expériences entreprises par l'un de nous avec le Dr Abt ont montré, en effet, que l'on n'obtient jamais de précipitines quand on traite les animaux par les peptones Witte, Chapaut ou Defresne. Enfin, il ne faut pas oublier que les antitoxines diphétique, tétanique, botulique... ne coagulent point les poisons correspondants, bien que les animaux, fournisseurs de sérum, aient reçu des produits moins purs encore que la ricine de Jacoby et bien que l'entraînement de constituants sériques, lors du mélange *in vitro* des anticorps et des antigènes, ait autant de raisons de se produire que dans le cas des toxines végétales. On a donc l'impression que celles-ci sont réellement coagulées par leurs anticorps — avec concomitance possible d'une action de précipitines.

Nous admettons, en résumé, que les antitoxines se fixent *in vitro* sur les toxines correspondantes (même modifiées — Ehrlich)

et amènent ensuite leur coagulation. A celle-ci succèdent des modifications qui ne sont jamais aussi marquées qu'*in vivo*. *In vivo*, il y a fixation, coagulation, puis destruction lente (en vertu d'un acte lytique, comme nous l'indiquerons plus loin). La fixation au sein de l'organisme est démontrée par la baisse immédiate du pouvoir antitoxique, chez les animaux immunisés qui reçoivent une nouvelle injection de poison et cette baisse, ainsi qu'il résulte des expériences bien connues de Salomonsen et Madsen, demeure absolument hors de proportion avec la quantité de toxine introduite (ce qui suffirait à exclure, une fois pour toutes, la possibilité d'une réaction chimique en proportions définies).

Nos idées, touchant le rôle des antitoxines, permettent de comprendre d'une façon simple et claire les faits, d'allure un peu mystérieuse, observés par Ehrlich et ses élèves dans leurs recherches sur le sérum antidiphétique. C'est ainsi que l'écart, en apparence paradoxal, observé entre les « valeurs  $L_0$  et  $L+$  » — non moins que l'allure discontinue de la « neutralisation » dans les expériences de « saturation partielle » s'expliquent aisément par les lois qui régissent la coagulation des colloïdes. Celle-ci « n'est pas continue et il y a des intervalles de concentration dans lesquels on n'observe pour ainsi dire aucune précipitation » (Cotton et Mouton — à propos de la coagulation des albuminoïdes par les sels des métaux alcalins). De même, pour l'histoire des mélanges « neutres », dont Cotton et Mouton fournissent une conception parfaitement nette. « La possibilité de dissocier plus ou moins complètement un mélange « neutre » de toxine et d'antitoxine lorsqu'il vient d'être préparé, tandis qu'au bout d'un certain temps il est « consolidé », fait étudié par l'École d'Ehrlich, rappelle aussitôt la possibilité de « redissoudre » par certains procédés le gel formé par la précipitation d'un colloïde peu de temps après sa préparation, alors que le même gel résiste ensuite aux mêmes actions ». N'oublions pas d'autre part que, pour apprécier l'action des antitoxines sur les toxines, on est toujours obligé de recourir à l'expérimentation chez l'animal. Or, un même mélange « neutre », injecté à des sujets d'espèce différente — ou à des sujets de même espèce, mais d'âge ou de condition (physiologique ou pathologique) différente — ou, enfin, à des individus

de même espèce et aussi semblables que possible, mais par une voie différente — peut déterminer toute une gamme d'effets variés, selon la *vitesse de décoagulation* manifestée par chacun des organismes auxquels on s'adresse. Et la « neutralité », terme extrême, ne fait que traduire à nos yeux une décoagulation excessivement lente. Nous voyons que point n'est besoin d'imaginer d'hypothétiques toxones, pour rendre compte des apparences observées dans les interactions des toxines et des antitoxines. Point n'est besoin, non plus, de faire intervenir la fraction de toxine supposée libre par Arrhenius et Madsen, comme le prouvent les expériences, si intéressantes, de vaccination du cobaye contre le poison du charbon symptomatique, réalisées par Grassberger et Schattenfroh à l'aide de certains mélanges de sérum et de toxine charbonneux.

Les antitoxines agissent donc sur les poisons homologues dans le même sens que le vieillissement, la chaleur et divers réactifs chimiques ; d'où la possibilité d'immuniser (voire d'hyperimmuniser) les animaux avec des mélanges de moins en moins coagulés par l'un quelconque de ces facteurs.

## II

Nous arrivons, maintenant, à la question des toxinolysines. Voici, par analogie avec les cytolysines bien connues, comment on peut se représenter *a priori* cette nouvelle espèce d'anticorps. *In vitro*, les toxinolysines se fixent sur les toxines brutes correspondantes (même altérées) et, grâce au pouvoir activant des compléments qu'on leur associe, les « dissolvent » et en libèrent des poisons vrais (dont la quantité doit être très faible dans ces conditions). *In vivo*, elles se fixent sur les mêmes antigènes et les attaquent plus énergiquement. L'intoxication résultante se trouve liée, quant à son intensité, d'une part à la concentration de l'anticorps au sein de l'organisme, d'autre part à la masse et au degré d'intégrité de la toxine ; une toxine coagulée est donc susceptible de *consommer* beaucoup de lysine sans dommage pour l'économie où s'opère sa destruction. — Rappelons ici, que, pour nous, l'action lytique est toujours précédée d'une coagulation.

Telle est l'idée que nous nous faisons de ces nouveaux anti-

corps. Jusqu'à quel point l'expérience la confirme-t-elle? La fixation *spécifique* des toxinolysines sur les toxines (même bouillies) se démontre sans difficulté, à l'aide de la méthode de Bordet-Gengou, comme nous allons le voir tout à l'heure. Il n'y a pas lieu de s'étonner si, au cours de la lyse, la quantité de poison libéré demeure inappréciable *in vitro*; simple affaire de concentration des anticorps et de « solubilité » des antigènes. Richet, auquel on doit la première synthèse des phénomènes d'hypersensibilité — *d'anaphylaxie*, comme il les a dénommés — a vu toutefois que le sérum des chiens, hypers. vis-à-vis de la mytilocongestine, *semble* exagérer, par mélange, l'activité de celle-ci. Ajoutons que l'étude de l'hypersensibilité vis-à-vis des toxines solubles vérifiera intégralement ce que nous avions prévu, touchant le rôle des toxinolysines *in vivo*.

Avant de rapporter nos expériences de fixation du complément, il est indispensable d'établir la légitimité des conclusions que l'on peut tirer du procédé Bordet-Gengou.

C'est en 1902, que Gengou découvrit, dans le sérum des animaux traités par divers albuminoïdes, des « sensibilisatrices » spécifiques, faciles à mettre en évidence par la fixation (ou déviation) du complément. Comme nous l'avons dit au début de ce travail, ni Gengou ni aucun de ceux qui constatèrent, à sa suite, la présence de « sensibilisatrices » analogues, n'eut l'idée, pourtant fort simple, qu'il s'agissait d'albuminolysines; sans quoi cette idée aurait conduit fatalement à celle des toxinolysines et l'étude des anticorps ne serait pas restée si longtemps lacunaire.

En 1905, Moreschi contesta l'existence des « sensibilisatrices » de Gengou et attribua la déviation du complément à des précipités concomitants. D'après Moreschi, en effet, les sérum qui récèlent les anticorps de Gengou contiendraient toujours également des précipitines. Gay arriva, de son côté, à une conception identique. Peu importe d'ailleurs, pour l'un et l'autre auteur, que le précipité soit visible ou non, à l'état naissant ou déjà constitué. Et, révisant l'ensemble des notions basées sur la réaction de Bordet-Gengou, Moreschi et Gay conclurent de leur enquête expérimentale que la réalité des anticompléments, des antiautocompléments, de certains antiambiocepteurs (tout au moins) n'était pas démontrable; de même, pour le phéno-

mène de Neisser et Wechsberg... Aucun doute, quant à la valeur de leurs conclusions. Mais la cause première, à laquelle il faut rapporter la déviation du complément dans toutes ces conditions, demeure bel et bien, selon nous, la lysine, ainsi que l'avait affirmé Gengou, et non point le précipité (c'est-à-dire, indirectement, la précipitine). Nous sommes donc tout à fait d'accord avec Wassermann et Bruck, Neisser et Sachs, Browning et Sachs, etc... Ces auteurs ont fait remarquer que la fixation s'observe très souvent en l'absence de tout précipité visible (nous l'avons constaté dans la majorité de nos expériences, comme on le verra); l'argument n'est pas suffisant en rigueur. Mais que peut-on objecter à ce fait que, dans maintes circonstances, aucun parallélisme ne saurait être établi entre l'intensité des deux phénomènes : déviation et précipitation — et à cet autre, que des extraits bactériens, jouissant du double pouvoir de dévier et d'être précipités, peuvent perdre par veillissement la seconde de ces propriétés, en conservant intégralement la première? Wassermann et Bruck, qui ont établi ce dernier point (Liefmann est arrivé à des résultats analogues, en chauffant les antigènes), affirment que Moreschi lui-même s'est rendu à leurs raisons. Nous ajouterons qu'on ne voit pas bien pourquoi les compléments seraient si facilement fixés par des précipités, souvent invisibles, alors que des quantités notables de poudre de peau, de noir animal, de terre d'infusoires..... ne les entraînent point (Ehrlich et Sachs).

Le principe de la méthode de Bordet-Gengou consiste donc, en fin de compte, à faire *consommer* une quantité bien calculée de complément, au cours d'une *première lyse* dont la nature est essentiellement variable (cyto-albumino — ou toxinolyse), afin de rendre impossible la réalisation d'une *seconde lyse* dont la nature ne varie point (on choisit, constamment, l'hémolyse à cause de la sensibilité de ses indications). Qu'il s'agisse d'un antigène liquide et le demeurant au cours de la réaction, ou d'un antigène soit solide d'emblée soit appelé à le devenir (précipitation), la lysine ira toujours s'y fixer et le complément disparaîtra alors en jouant son rôle d'activateur.

Ceci posé, nous allons faire connaître les résultats de nos recherches. De même que, pour obtenir des antitoxines, on doit s'adresser, de toute nécessi-

sité, aux animaux immunisés, de même c'est à des sujets hypersensibles. que nous avons eu recours pour démontrer l'existence des toxinolysines. Nous ne parlerons point des expériences effectuées durant la période de tâtonnement, où il nous a fallu acquérir la pratique du procédé Bordet-Gengou. Les recherches, sur lesquelles sont basées nos conclusions, se résument ainsi : 2 séries de 4 cobayes, ayant reçu, chaque jour, 1/50 de la dose mortelle (en 2 jours 1/2) de toxine diphtérique dans les muscles; une série de 6 cobayes, ayant reçu, chaque jour, 1/50 de la dose mortelle (en 2 jours 1/2) de toxine tétanique dans les muscles; une seconde série (4 animaux), traitée quotidiennement par l'injection intramusculaire de 1/100 de la même dose; une troisième série (4 animaux), soumise chaque jour à l'injection intrapéritonéale de 1/100 de la dose mortelle. Nos deux solutions de toxines (diphtérique et tétanique), *rigoureusement comparables à tous égards*, avaient été préparées en portant un excès des poisons secs correspondants dans l'eau glycérinée (à à) et en laissant le liquide se cristalliser à la longue. L'une et l'autre, par un heureux hasard, tuent le cobaye de 500-600 grammes en 2 jours 1/2 (très rarement en 3 jours); leur activité n'a point varié depuis des mois. Elles sont conservées dans la glacière depuis leur préparation. Ajoutons que les animaux, soumis aux injections intramusculaires quotidiennes, reçoivent celles-ci, tour à tour, dans les 4 membres, en suivant toujours le même ordre (patte postérieure gauche, patte postérieure droite, patte antérieure gauche, patte antérieure droite). Le sang est prélevé, sans difficulté ni danger aucun, par la ponction cardiaque (méthode de Ch. Nicolle).

Voici comment, avec le sérum recueilli, nous opérons la recherche de la déviation. On mélange, dans un tube, ce sérum (chauffé 1/2 heure à 55°), sous le volume *constant* de 0cc,3, avec 1 goutte de la solution de toxine (volume *constant*, également) et 0cc,02 de complément (sérum de *cobaye*) frais, ou 0cc,03 de complément ancien. Nous n'avons pas tardé à reconnaître qu'il est préférable de s'adresser aux compléments anciens (9-14 jours — des sérum plus vieux n'ont pas été expérimentés). Les compléments frais perdent, en effet, très rapidement la majeure partie de leur activité et la vitesse d'altération varie beaucoup d'un complément à un autre, d'où un trouble perpétuel dans les recherches. Tandis que, si l'on attend plusieurs jours, au fléchissement brusque du début fait suite une diminution de plus en plus lente, peu sensible conséquemment d'un jour à l'autre (tout au moins dans les limites indiquées). Il y a avantage à faire une provision de complément et, au cas où nous continuions nos recherches, nous partirions de la plus grande quantité initiale possible (ce qui permettrait, d'autre part, de savoir pendant combien de temps les sérum peuvent demeurer utilisables). Nous aurions encore beaucoup à dire, touchant l'histoire des compléments et celle de la réaction de Bordet-Gengou, mais cela nous entraînerait hors de notre sujet.

Le mélange sérum toxinolytique + toxine + complément étant effectué, on bouche le tube, on agite et on porte une heure à 37°. On prépare, de même, des témoins, dont deux sont rigoureusement indispensables : sérum normal (chauffé 1/2 heure à 55°) + toxine + complément — sérum toxino-

lytique + toxine hétérologue (tétanique avec le sérum diphtérolytique et *vice versa*) + complément. Après une heure d'étuve, on examine les tubes, dont le liquide n'a jamais montré de précipité et on ajoute constamment, dans chacun d'eux, 0cc, 4 d' « ambocepteur » hémolytique et 1 c. c. d'émulsion globulaire. On porte, de nouveau, à 37° et, lorsque les témoins ont commencé à hémolysier nettement, on suit le déroulement de l'expérience à la température ordinaire, afin de noter toutes les nuances possibles du phénomène. Nous avons employé, comme « ambocepteur » hémolytique (sur les conseils du Dr Delezenne), le sérum de lapins traités par les hématies du bœuf (sérum chauffé, naturellement, 1/2 heure à 55°). Toutes les déviations, dont nous allons rapporter l'histoire, ont été faites avec la même provision de sérum (mélange). Pour obtenir l'émulsion globulaire, on lave à 3 reprises les hématies, on rétablit le volume initial du sang désébriné et, lors de la recherche, on étend au 20<sup>e</sup> le volume nécessaire d'émulsion mère.

Résumons maintenant nos 5 séries d'expériences.

1<sup>re</sup> *Expérience avec la toxine diphtérique.* 4 forts cobayes (630 à 670 grammes) ont reçu quotidiennement, par la voie intramusculaire, 1/50 de la dose mortelle (en 2 jours 1/2) de toxine (c'est-à-dire 1/50 de 1/50 de cmc). Deux d'entre eux (T et R) ont maigri de plus en plus et sont morts, respectivement, après 27 et 40 injections (T 3 jours 1/2 après la 27<sup>e</sup>; R 11 jours 1/2 après la 40<sup>e</sup>). Les deux autres sujets (V et VR) n'ont perdu que peu de leur poids et se sont montrés capables de supporter, sans dommage, l'injection intracérébrale de 1/50 de cmc. de toxine, qui tue le témoin en deux jours au plus (V a été éprouvé après 33 injections; VR après 40). Ceci nous montre que la dose de 1/50 de cmc, administrée quotidiennement, permet d'obtenir soit l'immunité soit l'hypersensibilité. Elle détermine la formation simultanée d'antitoxine et de toxinolysine, mais en proportions variables selon l' « idiosyncrasie » des sujets; on ne saurait trouver une meilleure limite.

Le tableau suivant réunit les expériences entreprises, par le procédé Bordet-Gengou, avec le sérum de nos 4 cobayes.

Sérum étudié (chauffé 1/2 heure à 55°)	Complément	Toxine diptérique	Toxine tétanique	Amboceptor-hémolytique	Hématies (émulsion au 20e)	Eau salée	Résultat
J (24 inj.) 0 c. c. 03	0 c. c. 02	Ig. 1		0 c. c. 1	1 c. c. 0		Pas d'hl.
J (24 inj.) 0 c. c. 03	0 c. c. 02	I. g. (toxine chauffée)		0 c. c. 1	1 c. c. 0		Pas d'hl.
J (24 inj.) 0 c. c. 03	0 c. c. 02		Ig.	0 c. c. 1	1 c. c. 0		III, compl.
J (27 inj.) 0 c. c. 03	0 c. c. 02	I. g.		0 c. c. 1	1 c. c. 0		Pas d'hl.
R (14 inj.) 0 c. c. 03	0 c. c. 02	I. g.		0 c. c. 1	1 c. c. 0		III, presque complète.
R (27 inj.) 0 c. c. 03	0 c. c. 02	I. g.		0 c. c. 1	1 c. c. 0		III, légère.
R (40 inj.) 0 c. c. 03	0 c. c. 02	I. g.		0 c. c. 1	1 c. c. 0		Pas d'hl.
V (33 inj.) 0 c. c. 03	0 c. c. 02	I. g.		0 c. c. 1	1 c. c. 0		III, compl.
V R (33 inj.) 0 c. c. 03	0 c. c. 02	I. g.		0 c. c. 1	1 c. c. 0		III compl.
1 <sup>er</sup> Cob. norm. 0 c. c. 03	0 c. c. 02	I. g.		0 c. c. 1	1 c. c. 0		III, compl.
2 <sup>er</sup> Cob. norm. 0 c. c. 03	0 c. c. 02	I. g.		0 c. c. 1	1 c. c. 0		III, compl.
3 <sup>er</sup> Cob. norm. 0 c. c. 03	0 c. c. 02	I. g.		0 c. c. 1	1 c. c. 0		III, compl.
4 <sup>er</sup> Cob. norm. 0 c. c. 03	0 c. c. 02	I. g.		0 c. c. 1	1 c. c. 0		III, compl.
5 <sup>er</sup> Cob. norm. 0 c. c. 03	0 c. c. 02	I. g.		0 c. c. 1	1 c. c. 0		III, compl.
6 <sup>er</sup> Cob. norm. 0 c. c. 03	0 c. c. 02	I. g.		0 c. c. 1	1 c. c. 0		III, compl.
7 <sup>er</sup> Cob. norm. 0 c. c. 03	0 c. c. 02	I. g.		0 c. c. 1	1 c. c. 0		III, compl.
0	0 c. c. 02			0 c. c. 1	1 c. c. 0	0 c. c. 3	III, compl.
0	0 c. c. 02	I. g.		0 c. c. 1	1 c. c. 0	0 c. c. 3	III, compl.
0					1 c. c. 0	0 c. c. 7	Pas d'hl.

1. Ig. = toujours 1/50 de cmc.

En résumé, le sérum du cobaye T, qui a évolué vers l'hypers., déviait tout à fait le complément après 24 et 27 injections — le sérum du cob. R, qui a évolué également vers l'hypers., déviait très peu après 14 injections, beaucoup après 27 et d'une façon absolue après 40 — les sérum des cob. V et V R, qui ont évolué vers l'immunité, ne déviaient pas du tout après 33 injections — le sérum du cob. T s'est montré actif vis-à-vis de la toxine diphtérique bouillie, inactif vis-à-vis de la toxine tétanique (non bouillie).

Voici qui va montrer, maintenant, que le sérum d'un sujet immun peut contenir de la lysine et celui d'un sujet hypers. de la coaguline.

En diminuant la quantité de complément, de telle sorte que le témoin « sérum normal » détermine une très légère déviation (hémolyse presque complète) nous avons vu le sérum V ne permettre qu'une bl. légère et le sérum VR dévier tout à fait.

On mélange I. g. de toxine avec 1/2 cmc d'eau physiologique, de sérum normal et des sérum T, R ou V et on injecte *immédiatement* dans les muscles (cobayes).

Voici les résultats obtenus :

Eau physiologique .....	+	en 2 jours 1/2.
Eau physiologique .....	+	en 2 jours 1/2.
Sérum normal .....	+	en 2 jours 1/2.
Sérum normal .....	+	en 2 jours 1/2.
Sérum T (24 injections) .....	+	en 2 jours 1/2.
Sérum T (27 injections) .....	+	en 2 jours 1/2.
Sérum R (27 injections) .....	+	en 2 jours 1/2.
Sérum V (33 injections) .....		Aucun effet.
Sérum V (33 injections) .....		Aucun effet.

On mélange I. g. de toxine avec 1/2 cmc de sérum R et on injecte, *après 1/2 heure de contact*, dans les muscles d'un : aucun effet (rien de tel avec le sérum normal).

On nous pardonnera de ne pas avoir effectué plus de recherches avec nos 4 cobayes, quand on aura réfléchi à l'action perturbatrice que des saignées plus nombreuses eussent fatalement exercée sur une expérience qui se déroulait d'une façon aussi heureusement schématique.

2<sup>e</sup> Expérience avec la toxine diphtérique (résumée). 4 forts cobayes ont reçu quotidiennement, par la voie intramusculaire, 1/50 de la dose mortelle de toxine. Deux d'entre eux ont maigri de plus en plus et sont morts, respectivement, après 28 et 34 injections. Les deux autres n'ont perdu que peu de leur poids et ont été éprouvés, dans les muscles, avec 2 doses mortelles : l'un a succombé en 2 jours 1/2, l'autre en 5 jours (ce second animal évoluait, évidemment, vers l'immunité). Le sérum des 4 cobayes, examiné après 19 injections (avec 0cc,05 de complément ancien), déviait en présence de la tox. diphtérique et pas en présence de la t. tétanique ; un mélange de plusieurs sérum normaux ne déviait point, dans les mêmes conditions, en présence de la tox. diphtérique.

1<sup>re</sup> Expérience avec la toxine tétanique (résumée). 6 forts cobayes ont reçu quotidiennement, par la voie intramusculaire, 1/50 de la dose mortelle (en 2 jours 1/2) de toxine (c'est-à-dire 1/50 de cmc). Ils ont succombé, respectivement, après 17, 17, 19, 24, 30 et 35 injections, ayant offert une symptomatologie très variable, comme cela s'observe toujours en pareil cas.

*Un mot à ce sujet.* Les cobayes, traités par de faibles doses quotidiennes de toxine tétanique (voie intramusculaire), présentent des accidents du type splanchnique, avec ou sans accidents du type musculaire. Chez une minorité, on observe, transitoirement, de la raideur générale et du frémissement vibratoire (modérés); ces animaux maigrissent plus ou moins et meurent d'habitude brusquement, à un moment donné. Chez d'autres, s'établissent et persistent en s'exagérant très lentement, la raideur et le frémissement, accompagnés assez souvent de crises et de convulsions (spontanées et, *surtout*, provoquées par la manipulation des sujets). Enfin, dans la majorité des cas, se développent des contractures musculaires le plus ordinairement localisées aux pattes postérieures (bien que les 4 membres aient reçu la même dose de toxine, *exactement*), mais pouvant aussi atteindre les antérieures. Les manifestations musculaires sont *toujours* accompagnées de phénomènes splanchniques; on vient de voir que la réciproque n'est point vraie.

Revenons à nos 6 cobayes. Leur sérum, examiné après 17 injections (avec 0cc,05 de complément ancien), déviait en présence de la toxine tétanique, ce que ne faisait point un mélange de plusieurs sérums normaux témoins.

*2<sup>e</sup> Expérience avec la toxine tétanique (résumée).* 4 forts cobayes ont reçu quotidiennement, par la voie intramusculaire, 1/100 de la dose mortelle de toxine. 3 d'entre eux ont offert des phénomènes toxiques marqués et ont succombé, respectivement, après 37, 63 et 79 injections. Le 4<sup>e</sup> n'a montré qu'un peu de raideur et de frémissement vibratoire, dans les premiers temps; éprouvé, après 63 injections, avec une dose mortelle, il a succombé comme le témoin. Le sérum des 4 cobayes a été étudié au bout de 26 et de 54 injections (avec 0cc,05 de complément ancien). Après la 26<sup>e</sup>, 3 déviations sur les 4 sérums; après la 54<sup>e</sup>, tous les sérums ont dévié en présence de la toxine tétanique (même bouillie), mais pas en présence de la toxine diptérique. Un mélange de plusieurs sérums normaux ne déviait point, dans les mêmes conditions, en présence de la tox. tétanique.

*3<sup>e</sup> Expérience avec la toxine tétanique (résumée).* 4 forts cobayes ont reçu quotidiennement, par la voie abdominale, 1/100 de la dose mortelle de toxine: phénomènes splanchniques modérés; saignée à blanc après 31 injections: tous les sérums dévient.

Nous pensons avoir établi, d'une façon indiscutable, l'existence des toxinolysines. On pourrait, à la rigueur, objecter que les anticorps, révélés grâce à la méthode de Bordet-Gengou, avaient été engendrés, dans l'organisme des cobayes, soit par les albuminoïdes des milieux de culture, soit par ceux de la substance des bacilles diptérique ou tétanique. La spécificité des réactions répond à la première objection, l'absence de déviation du complément, observée avec un sérum antidiptérique et un sérum antitétanique, très puissants tous les deux, répond à la

seconde. Ne doutons donc pas plus des toxinolysines que des antitoxines.

**IMMUNITÉ ET HYPERSENSIBILITÉ (ACQUISES) EN GÉNÉRAL. — MANIÈRE DONT ON PEUT SE REPRÉSENTER LE CONFLIT DES ANTIGÈNES AVEC L'ÉCONOMIE ET LA FORMATION DES ANTICORPS ARTIFICIELS.**

I

L'*immunité* (imm. acquise des auteurs — opposée à la résistance, ou imm. naturelle) représente une propriété de l'organisme, préalablement traité par un antigène, en vertu de laquelle il détruit cet antigène *à moins de frais* que l'organisme normal — ou, même, arrive à le détruire, quand ce dernier demeurerait totalement impuissant. Dans l'*immunité* type, la destruction s'opère « *silencieusement* », c'est-à-dire sans aucune réaction appréciable.

L'*hypersensibilité* (hyp. acquise des auteurs — opposée à la sensibilité naturelle) représente une propriété de l'organisme, préalablement traité par un antigène, en vertu de laquelle il détruit cet antigène *à plus de frais* que l'organisme normal — ou, même, succombe au cours de la destruction, quand ce dernier finirait par résister. Dans l'*hypersensibilité* type, la destruction s'opère très « *bruyamment* », au point de revêtir quelquefois le caractère d'un phénomène « *explosif* ».

Bien que diamétralement opposées en soi, comme il résulte de leur définition, l'*immunité* et l'*hypersensibilité* peuvent cependant coexister chez un même sujet, voire s'y succéder (souvent à plusieurs reprises). Elles peuvent, d'autre part, prendre naissance soit en dehors de tout phénomène d'empoisonnement, soit au milieu d'accidents toxiques plus ou moins graves. On ne saurait concevoir, en sa complexité, la façon dont l'organisme devient hyperrésistant et hypervulnérable, c'est-à-dire la façon dont se développent les anticorps qui président à ces transformations inverses de l'équilibre normal, sans s'être fait préalablement une idée aussi nette que possible du sort des antigènes *in vivo*, c'est-à-dire leur conflit avec l'économie.

## II

Dans l'état actuel de la science, on ne peut caractériser les antigènes que par leur pouvoir d'engendrer les anticorps. Les antigènes « classiques » se ramènent, en dernière analyse, aux 3 groupes suivants : *enzymes*, *toxines solubles* et *endotoxines*. Nous ne nous occuperons que des deux derniers. Ainsi qu'il a été rappelé au début de ce travail, il convient de considérer comme toxines solubles (brutes) les constituants des extraits cellulaires et des filtrats microbiens qui engendrent les *toxines vraies* lors de la toxinolyse; et comme endotoxines (brutes) les parties de la substance des cellules et les constituants des extraits cellulaires et des humeurs qui engendrent les *endotoxines vraies* lors de la cytolysé ou de l'albuminolyse. Indiquons, immédiatement, un caractère différentiel important qui sépare, selon nous, les « toxines solubles » des « endotoxines » : seules, les premières offrent réellement de l'affinité pour les « éléments nobles ».

Une fois introduits dans l'organisme, les antigènes y demeurent localisés, ou bien s'y répandent : par la voie lymphatique, la voie sanguine ou la voie nerveuse (toxine téta-nique, virus rabique). *Suirant leur état physique* (liquides, cellules), *ils peuvent être fixés* ou *englobés* par certains éléments (ni la fixation ni l'englobement ne sont constants — loin de là). Et ces cellules les transforment plus ou moins complètement, plus ou moins rapidement, au moyen des *anticorps normaux* qu'elles contiennent. Nous pensons que la transformation commence en dehors des cellules, mais y demeure peu importante, sauf lorsque les anticorps (toujours présents, suivant nous, dans les humeurs — ne fût-ce qu'à l'état de traces) atteignent un haut degré de concentration et trouvent, devant eux, des antigènes très sensibles.

Les antigènes subissent, de la part de l'organisme, une véritable *digestion* (Metchnikoff). Or, on admet de plus en plus, aujourd'hui, que tout acte digestif exige le concours successif d'une coaguline et d'une lysine. La même conception s'impose d'autant mieux, pour expliquer le mode d'action des anticorps normaux, que ceux-ci nous apparaissent toujours sous les formes *exclusives* de coagulines et de lysines. Toutefois, les proportions respectives des deux anticorps peuvent varier et les

effets produits traduisent ces variations. Ainsi, étant donné un antigène déjà toxique, si la coagulation est forte, la lyse (secondaire) demeurera lente et la substance étrangère disparaîtra, petit à petit, sans avoir altéré l'organisme par les poisons vrais qu'elle recélait et qui ont été libérés à dose constamment imperceptible — si la coagulation est faible, la lyse sera rapide et suivie d'une intoxication, plus ou moins marquée selon les cas.

La transformation des antigènes s'opère essentiellement, cela va de soi, dans les cellules jouissant du pouvoir de les fixer ou de les englober. Mais il faut distinguer entre les *éléments « nobles »* et les autres. Les premiers, très délicats et peu ou point susceptibles de régénération, périront au cours de la lutte, ou, du moins, souffriront vivement et demeureront incapables de donner naissance à des anticorps artificiels, c'est-à-dire incapables de s'immuniser et de s'hypersensibiliser. Prenons, comme exemple, la cellule nerveuse, élément noble par excellence. Les recherches de Roux et Borrel ont établi que cette cellule n'acquiert aucune résistance, chez les sujets devenus réfractaires au téтанos. Nous avons constaté, d'autre part, qu'elle n'acquiert point une plus grande vulnérabilité chez les sujets hypersensibilisés vis-à-vis des toxines tétanique ou diphtérique. — Les *cellules « non nobles »*, mais jouissant du pouvoir fixateur ou englobant, cellules robustes et susceptibles de régénération, constituent, au contraire, le *système formateur des anticorps* et, partant, la source *unique* de l'immunité et de l'hypersensibilité. Ces deux facultés peuvent donc être portées au plus haut degré sans qu'à aucun moment du « traitement » survienne le moindre trouble de l'économie. Mais tel n'est point le cas bien souvent et l'apparition fréquente de manifestations toxiques, au cours de l'immunisation et de la sensibilisation, rendent le tableau clinique des plus complexes. Examinons, brièvement, ce qui se passe lors du conflit de l'organisme avec les « toxines solubles » et les « endotoxines ».

« *TOXINES SOLUBLES.* » — Soient, à nouveau, la cellule nerveuse et la toxine tétanique. Cette dernière, déposée dans les muscles, chemine, on le sait, en majeure partie le long des nerfs et gagne les centres; les éléments moteurs la fixent, la décomposent et s'intoxiquent *activement* avec le *poison vrai* libéré; leur

intoxication active se révèle par la contracture caractéristique (tétanos musculaire). Afin de connaître, maintenant, le rôle des éléments « non nobles » fixateurs, envisageons la fraction de toxine qui ne suit pas la voie nerveuse, ou, pour exagérer les phénomènes, introduisons la totalité du poison soit dans le système sanguin, soit dans un viscère. La symptomatologie va changer *radicalement* et nous allons nous trouver en présence du tétanos généralisé d'emblée (tétanos splanchnique de Borrel et Binot). Faut-il attribuer exclusivement la transformation clinique observée à ce que la toxine chemine — toujours en majeure partie — par une autre voie (grand sympathique — Borrel); ou bien à ce que l'attaque des centres s'opère d'une façon diffuse (par la totalité des filets nerveux, dont les rameaux plongent dans une vraie solution de toxine — Morax et Marie)? Et ne conviendrait-il pas de faire intervenir, *pour une part qui reste à déterminer*, la fixation du poison brut sur les cellules « non nobles », lesquelles en libèrent le poison vrai, susceptible de provoquer l'empoisonnement *passif* des centres. A l'appui de cette manière de voir, nous invoquerons la constance des phénomènes de tétanos généralisé et, parfois, leur présence exclusive, chez nos cobayes *hypersensibilisés par la voie intramusculaire*. (Ici, le système formateur des anticorps produit une quantité de toxinolysine fort supérieure à celle qui existe à l'état normal, ainsi que nous l'avons établi précédemment). Si des différences profondes séparent déjà le tétanos musculaire du tétanos généralisé, que dire du *syndrôme de Behring*, observé chez les chevaux « hyperimmunisés », qui deviennent subitement « hypersensibles » (voir plus loin)? Le caractère suraigu des accidents ne saurait s'expliquer ici que par une toxinolyse anormalement rapide.

Suivant donc que la toxine tétanique est décomposée au niveau de la cellule nerveuse ou au niveau du système formateur des anticorps, l'empoisonnement, soit direct soit indirect, des centres donnera naissance à tels symptômes ou à tels autres. Et, dans le cas d'empoisonnement indirect, cette symptomatologie — ainsi que nous le verrons — variera d'acuité avec l'intensité de la toxinolyse, c'est-à-dire, d'une part, avec la teneur de l'organisme en lysine et, d'autre part, avec la quantité de poison administrée.

« Endotoxines ». — Elles engendrent, plus facilement encore que les « toxines solubles », des accidents d'empoisonnement au cours de l'immunisation et de l'hypersensibilisation. Les endotoxines, avons-nous dit, ne sont point fixées ou englobées par les cellules « nobles », mais bien par certains éléments « non nobles » qui les détruisent, en libèrent des *poisons vrais* et, partant, s'intoxiquent directement et empoisonnent indirectement toute l'économie.

(Inutile d'insister sur le cas, très fréquent, où la substance introduite dans l'organisme contient à la fois une « toxine soluble » et une « endotoxine »).

### III

D'où proviennent les anticorps artificiels, agents déterminants de l'immunité et de l'hypersensibilité? De la même source, évidemment, que les anticorps normaux; puisque, d'une part, ils offrent des propriétés analogues et que, d'autre part, une création *ex nihilo* demeurerait totalement incompréhensible. Mais, ici, la production devient exubérante et se double de l'apparition d'une électivité bien connue vis-à-vis de l'antigène correspondant. L'augmentation numérique peut être conçue sans peine, tandis que nous ne saurions nous faire actuellement qu'une représentation très grossière de la spécificité.

L'économie animale recèle donc son « fonds » d'anticorps *indifférents*, c'est-à-dire *multispecifiques*, dont une proportion, impossible à évaluer, se multiplient et deviennent *électifs*, c'est-à-dire *unispécifiques*, au cours du « traitement » par les antigènes. Pareil phénomène de différenciation se manifeste d'ailleurs, sous des influences inconnues, au sein de l'organisme normal et c'est pourquoi, suivant les espèces et les individus, les humeurs ou extraits cellulaires possèdent déjà, au regard de tels ou tels antigènes, une activité marquée, origine de la résistance et de la sensibilité des sujets « neufs ». La formation d'anticorps naturels différenciés constitue un procès des plus obscurs et la multiplicité de ces anticorps déroute l'esprit. Chacun pense et répète volontiers « qu'il doit y avoir là-dessous quelque chose », mais quoi?

La production des anticorps artificiels se trouve liée à l'*organisme*, à l'*antigène* et aux *conditions d'introduction de celui-ci*; nous aurons, maintes fois, l'occasion de le montrer. On comprend assez bien que la destruction trop rapide des antigènes ne permette point la production d'anticorps ou vienne, tout au moins, limiter la durée du phénomène.

Dans la majorité des cas, l'économie répond à l'invasion par les antigènes en donnant naissance, parallèlement, à des coagulines et à des lysines, dont les quantités respectives demeurent du reste fort variables. Mais il est des circonstances — principalement expérimentales — où une seule espèce d'anticorps se trouve élaborée (elle sera alors « complétée », plus ou moins efficacement, par l'anticorps normal opposé). *D'une manière générale*, on remarque que l'introduction, dans l'économie, soit d'antigènes très coagulés, soit d'antigènes très abondants, soit, *a fortiori*, d'antigènes très coagulés et très abondants, favorise la formation de coagulines — et que, par contre, l'introduction soit d'antigènes très décoagulés, soit d'antigènes peu abondants, soit, *a fortiori*, d'antigènes très décoagulés et peu abondants, détermine des effets opposés. *Toutefois*, le *facteur antigène* n'est point le seul en jeu et il faut tenir également grand compte des *conditions d'introduction de l'antigène* et surtout de l'*espèce animale*, qui peuvent contrebalancer, voire même supplanter l'influence, habituellement prépondérante, de ce facteur.

Selon les circonstances, la production des anticorps affecte une durée variable. Au début, il peut y avoir beaucoup d'anticorps « disponibles »; la proportion diminue ensuite peu à peu et devient finalement inappréciable. Les anticorps réapparaissent lors d'une nouvelle administration d'antigène et plus rapidement que la première fois, s'il ne s'est pas écoulé trop de temps entre la première et la seconde séance. Mais ce sont là des faits de connaissance banale et il serait superflu d'y insister; bornons-nous à rappeler que la formation des anticorps comporte une limite, d'ailleurs très variable d'un cas à l'autre.

Il serait fort tentant d'admettre qu'il n'existe, pour chaque antigène, qu'un seul anticorps homologue, à la fois coagulant et décoagulant suivant les conditions ambiantes. Cette hypothèse,

vers laquelle nous inclinons de plus en plus, simplifierait énormément l'explication des faits ; mais il faut attendre, avant de l'adopter, le résultat de nouvelles recherches. Quant à la question de savoir si les actions d'anticorps sont réellement dues à des substances matérielles ou doivent être rapportées à des propriétés de la matière, nous nous déclarons incapables d'y fournir une réponse.

### IMMUNITÉ ET HYPERSENSIBILITÉ VIS-A-VIS DES « TOXINES SOLUBLES »

La production de l'immunité et de l'hypersensibilité vis-à-vis des « toxines solubles » se trouve liée à celle des anticorps déterminants et, partant, comme nous l'avons déjà dit, à l'organisme, à l'antigène et aux conditions d'introduction de celui-ci.

— **ORGANISME.** Nous rencontrons d'abord l'influence de *l'espèce* (le cobaye est bien plus difficile à immuniser que le cheval avec la toxine diphtérique pure) ; puis, celle de *l'âge* (les jeunes chevaux deviennent, plus facilement que les adultes, hypersensibles à la toxine diphtérique. — Behring) ; enfin, celle de *l'individu* (le même traitement immunise certains cobayes vis-à-vis de la toxine diphtérique et rend les autres hypersensibles, comme nos expériences le démontrent *schématiquement*). La manière variable dont intervient l'organisme s'explique aisément par la proportion variable des toxinocoagulines et des toxinolysines « dès le départ ». — **ANTIGÈNE.** La *nature* de celui-ci offre, on le conçoit, une importance capitale (on peut vacciner les chevaux et une certaine proportion de cobayes avec la toxine diphtérique *pure*, tandis que l'immunisation des premiers demeure impossible avec la toxine téstanique *pure* et celle des seconds irréalisable sans recourir au procédé de Bruck). Aussi, ne faut-il point s'étonner de voir les résultats se modifier, parallèlement aux *modifications* apportées aux poisons. Les toxines diphtérique ou téstanique, coagulées par la chaleur (Fränkel), le trichlorure d'iode (Behring et Kitasato), le liquide de Gram (Roux), deviennent maniables et constituent une source excellente d'antitoxines — à la condition, toutefois, que l'altération n'ait pas été poussée trop loin (Bruck). Elles permettent une immunisation facile et profitable pratiquement, en supprimant l'affinité des

poisons pour les éléments « nobles » et en « neutralisant » l'action lytique normale : d'où, absence de phénomènes toxiques et prédominance assurée des coagulines dès le début. Lorsque l'on passe de la toxine modifiée à la toxine pure, l'hypersensibilité redevient possible ; bien plus, elle reparaît immédiatement, sous une forme bénigne, celle des œdèmes locaux (Behring), dont nous nous occuperons par la suite. C'est pourquoi l'un de nous, chargé jadis de préparer, en Turquie, les sérum anti-diphétique et antitétanique, s'était arrêté finalement à l'emploi *exclusif* des toxines iodées, qui lui ont toujours donné pleine satisfaction. — CONDITIONS D'INTRODUCTION DE L'ANTIGÈNE. Au début, quand on peut employer les toxines pures, on est bien obligé de s'en tenir aux petites doses répétées ou lentement croissantes. Les petites doses quotidiennes peuvent réussir, chez le cobaye, avec la toxine diphétique, mais c'est là un procédé limite, car il engendre, en quantités très voisines, de la coaguline et de la lysine. La présence concomitante de celles-ci a été mise hors de doute par nos expériences (d'anciennes recherches avaient déjà montré à l'un de nous que le sérum des cobayes hypersensibles contient de l'antitoxine; constamment, semble-t-il); tout dépend donc du facteur individuel. Les petites doses quotidiennes ne réussissent pas, chez le cobaye, avec la toxine téstanique ; les sujets deviennent, habituellement, hypersensibles. Nous disons habituellement et non toujours, comme Knorr, parce que l'un de nous a obtenu plusieurs fois, dans des expériences antérieures, un état d'équilibre tel que les sujets arrivaient à supporter, sans dommage, dans les muscles (et surtout dans le péritoine), plus des 50/50 ou des 100/100 de la dose mortelle (en 2 à 3 jours), sans acquérir d'immunité vis-à-vis de cette dose mortelle. Chez le lapin, les petites doses quotidiennes de toxine téstanique engendrent l'immunité, malgré la production initiale d'une contracture musculaire (Knorr), ce qui démontre, une fois de plus, que les cellules nerveuses ne prennent aucune part à la formation des antitoxines. Chez le cheval, dont on connaît l'exceptionnelle sensibilité vis-à-vis de la toxine téstanique, les petites doses quotidiennes de ce poison, ainsi que les doses d'abord infinitésimales, puis doublées chaque jour, ne réussissent à produire que l'hypersensibilité (Behring, Adilbey et l'un

de nous). Au contraire, avec la toxine diphtérique, on évite sans peine tout accident, quand on ne cherche pas à aller trop vite. (Rappelons que le sérum normal de cheval contient de l'antitoxine diphtérique, décelable par les méthodes courantes).

L'emploi des toxines iodées (diphtérique et tétanique) permet d'amener sans danger les chevaux à un degré marqué d'immunité; ou passe alors, habituellement, à l'injection des toxines pures. Vaut-il mieux, pour obtenir de bons séums et éviter les accidents d'hypersensibilité, recourir aux faibles doses répétées ou aux fortes doses espacées? La pratique montre l'avantage des premières sur les secondes. Il va de soi que l'introduction d'une dose massive de poison, en abaissant le titre antitoxique dans des proportions infiniment supérieures à celles que nécessiterait la « neutralisation » *in vitro* (Salomonsen et Madsen), ajourne le retour du sérum à un titre utilisable. D'autre part, cette grande quantité de poison peut provoquer l'apparition d'accidents susceptibles non seulement de gêner la néoformation de l'antitoxine, mais encore d'enlever très vite les animaux. Il faut distinguer, ici, de toute nécessité, entre les phénomènes toxiques proprement dits et les phénomènes d'hypersensibilité. Les premiers *surviennent après le temps d'incubation habituel* et traduisent, comme nous le savons, l'action directe, sur les cellules nerveuses, du poison brut administré. Les seconds (syndrôme de Behring) *éclatent prématurément* et doivent être rapportés à la décoagulation rapide de la toxine par la toxinolysine; ils révèlent à nos yeux l'action indirecte, sur les cellules nerveuses, du poison vrai libéré.

On pourrait nous faire la remarque suivante: « Les chevaux qui succombent au syndrome de Behring conservent parfois de l'antitoxine dans leur sang; d'un autre côté, les humeurs des sujets immunisés ne semblent pas contenir toujours de la lysine (d'après vos propres expériences); comment, alors, expliquer la libération du poison vrai? » Voici ce que nous répondrons. Bien que nous n'ayons point rencontré de lysine à l'examen (*in vitro*) d'un sérum antidiplétique et d'un sérum antitétanique très actifs, il est hors de doute que l'organisme des chevaux immunisés doit en renfermer au moins une certaine proportion, puisque ces animaux présentent toujours des œdèmes au point d'injection; et, comme les œdèmes deviennent énormes chez

tes chevaux hypersensibles, il est également hors de doute que la quantité de lysine doit être assez notable dans ce dernier cas. Qu'arrive-t-il alors, quand on administre une grande masse de poison brut sous la peau ? Toute l'antitoxine présente et celle qui afflue pendant quelque temps ne peuvent déterminer qu'une coagulation incomplète de la toxine introduite et il suffit de bien peu de lysine pour libérer le *quantum* de poison vrai nécessaire à la génèse des accidents. Nous voyons donc que la prédominance même très marquée), au sein de l'économie, d'un anticorps sur l'anticorps opposé ne neutralise point forcément l'action de ce dernier et qu'il convient de faire intervenir encore deux facteurs secondaires : la *masse de l'antigène*, dont il vient d'être question et son *mode d'introduction*, au sujet duquel nous allons entre dans quelques détails.

On peut vacciner le lapin, contre la toxine diphtérique, en déterminant la « fixation forcée » de celle-ci au niveau du tissu cellulaire de l'oreille ; pour y parvenir, Rehns pratiquait l'injection de plusieurs doses mortelles dans un œdème passif. Bruck a réalisé, chez le cobaye, une « fixation » analogue avec la toxine téstanique ; il injectait celle-ci dans le tissu cellulaire très dense de la plante du pied. Par chacune des deux techniques indiquées, on supprime l'affinité des poisons pour les cellules nobles et on assure, du même coup, leur élaboration de la part des autres. — Chez les « chevaux-scrum » arrivés au stade de la toxine pure, vaut-il mieux continuer l'emploi de la voie sous-cutanée ou passer à la voie intra-veineuse ? L'expérience montre qu'il vaut mieux, autant que possible, s'en tenir à la première, car elle amène un trouble moins brutal de « l'équilibre antitoxique ». Au point de vue des accidents d'hypersensibilité, il se passe, pour les injections intraveineuses, la même chose que chez les « lapins-Arthus » ; dans la majorité des cas, on ne rencontre point ces accidents, mais, quand ils se manifestent, leur gravité est d'ordinaire extrême. C'est affaire d'élimination ou de non élimination du poison vrai. Une voie excellente, mais assez peu pratique, est la voie intraabdominale. Son emploi met facilement à l'abri des phénomènes d'hypersensibilité, ici comme dans tous les cas semblables (voir le travail suivant), parce qu'au sein de la cavité péritoneale l'antitoxine se trouve en quantité suffisante

pour coaguler rapidement et fortement des masses de poison même assez élevées.

Nous n'avons rien dit de l'usage des mélanges « toxine-antitoxine », préconisés en Russie et en Amérique. Ces mélanges rendent des services incontestables au début de l'immunisation antidiphétique et permettent d'« amorcer » sans danger l'immunisation antitétanique. Leur valeur réside dans ce fait qu'ils représentent des poisons spécifiquement coagulés.

A côté de l'*immunité active*, vis-à-vis des « toxines solubles », se place l'*immunité passive* transmise, *artificiellement*, par les serums (Behring et Kitasato) ou, *naturellement*, par l'hérédité (expériences d'Ehrlich avec la toxine tétanique, l'abrine, la ricine et la crotine — expériences de Wernicke avec la toxine diphétique) et la lactation (expériences d'Ehrlich avec la toxine tétanique et les 3 toxines végétales qui viennent d'être indiquées).

A côté de l'hypersensibilité « active », vis-à-vis des toxines, se place l'hypersensibilité « passive » transmise, artificiellement, par les sérums (expériences de Richet avec la mytilocongestine).

Il ne sera pas inutile, maintenant, de rappeler comment se présentent, objectivement, l'immunité et l'hypersensibilité. L'immunité peut être réalisée, suivant les cas, avec ou sans phénomènes toxiques concomitants ; nous avons indiqué, clairement, la double source de ceux-ci ; inutile d'y revenir, inutile, également, d'insister sur les inconvénients qui en résultent. Lorsqu'on s'en tient, chez le cheval, aux toxines iodées, il semble possible d'obtenir l'*immunité pure* ; par contre, l'emploi des poisons non modifiés engendre toujours un certain degré d'hypersensibilité et comporte par cela même l'éventualité d'accidents graves. — L'hypersensibilité peut être réalisée sans phénomènes toxiques, chez le cheval, quand elle « double » l'immunité. Nous n'avons jamais réussi à produire l'*hypersensibilité pure*, chez le cobaye, avec les toxines diphétique ou tétanique, à l'aide du procédé qui permet d'obtenir le « phénomène de Th. Smith ».

On a montré plus haut comment se manifeste l'hypersensibilité, chez les cobayes qui reçoivent, quotidiennement, de faibles doses de toxine. Chez les chevaux immunisés contre le tétanos, ce seront tantôt des œdèmes modérés, tantôt des

œdèmes étendus et souvent accompagnés de troubles thermiques, de tremblements, de faiblesse musculaire... sans contractures, accidents suraigus qui peuvent entraîner la mort (Behring). Chez les chevaux immunisés contre la diphtérie, les phénomènes sont à peu de chose près les mêmes et revêtent parfois un caractère vraiment foudroyant (communication orale de notre collègue Martin.) Aussi ne manquera-t-on point de nous objecter qu'il ne s'agit, au fond de tout cela, que d'hypersensibilité vis-à-vis des « endotoxines » tétanique et diphtérique. Nous répondrons que, s'il en était ainsi, cette hypersensibilité ne pourrait pas être évitée *à coup sûr* en mélangeant aux toxines soit le sérum correspondant, soit, tout simplement, du liquide de Gram, aussi inactifs l'un que l'autre au regard des endotoxines. *Les poisons vrais*, libérés par les cellules non « nobles », sont évidemment très voisins, dans le cas du téanos et dans celui de la diphtérie, mais les *poisons bruts* diffèrent essentiellement: ils apparaissent comme tout à fait spécifiques.

Le sérum équin normal, inoffensif pour les animaux « neufs », détermine des accidents plus ou moins sérieux et même mortels chez les animaux rendus hypersensibles à son égard (phénomène d'Arthus, phénomène de Th. Smith). La toxine diphtérique, inoffensive pour le rat « neuf », déterminerait, sans doute, des accidents chez le rat hypersensible; mais, jusqu'ici, une telle hypersensibilité n'a pu être réalisée (Goodman). Il serait indiqué de poursuivre des recherches dans cette voie.

En terminant, nous mentionnerons l'intérêt qu'il y aurait aussi à étudier, au point de vue de la dualité des anticorps, le sérum des animaux traités par les enzymes. Nul doute que l'on y rencontre, à côté des antienzymes déjà connus et qui représentent certainement les *enzymocoagulines*, toute la série parallèle des *enzymolysines*.

Paris, juillet 1907.

# RECHERCHES SUR L'ORIGINE DES PRÉCIPITINES

PAR LE DR J. CANTACUZÈNE.

---

## I

Il résulte des recherches de Pfeiffer et Marx<sup>1</sup>, de Wassermann<sup>2</sup>, de Levaditi<sup>3</sup> que les organes lymphoïdes (rate, ganglions, moelle osseuse) représentent le lieu de formation des anticorps bactériolytiques; d'autre part les travaux de Metchnikoff<sup>4</sup>, puis de Tarassévitch<sup>5</sup> permettent d'attribuer une origine semblable aux anticorps cytolytiques, en particulier aux hémolysines qui semblent prendre naissance surtout dans les organes riches en macrrophages (rate, ganglions, épiploon); dans un travail relatif à la résorption des cellules hépatiques injectées dans l'organisme, j'ai signalé<sup>6</sup> le remarquable caractère glandulaire que présentent les macrrophages dans les foyers où s'opère cette résorption (surface de l'épiploon, rate) ainsi que la fonte de ces éléments dans les humeurs ambiantes, ce qui permet de supposer que c'est à eux que revient l'élaboration de l'anticorps hépatolytique.

V. Dungern<sup>7</sup>, étudiant la formation des précipitines spécifiques chez les lapins auxquels il inocule du plasma de *Maja*, conclut que les éléments figurés du sang participent à cette élaboration; Kraus et Levaditi<sup>8</sup> constatent que l'épiploon des lapins qui ont reçu, dans la cavité péritonéale, une injection de sérum de cheval fournit un extrait précipitant pour l'antigène à un moment où le sang ne contient pas encore de précipitine: ils en tirent la conclusion que les leucocytes ne sont pas étrangers à l'élaboration de l'anticorps; étendant ces recherches aux organes lymphoïdes, Kraus et Schiffmann<sup>9</sup> aboutissent à des résultats négatifs; leurs extraits d'organes n'ont montré aucune

1. *Zeitschr. f. Hygiene* 1898.

2. *Berl. Klin. Woch.* 1898. № 40.

3. *Annales Inst. Pasteur* 1904.

4. *Ann. Inst. Pasteur* 1899.

5. *Ann. Inst. Pasteur* 1902.

6. *Ann. Inst. Pasteur* 1902.

7. *Die Anti-örper*; Fischer. Iéna, 1903.

8. *C. r. Académie des Sciences*, 5, IV 1904.

9. *Ann. Inst. Pasteur* 1906.

propriété précipitante et les auteurs admettent, par exclusion, que « la genèse des précipitines s'opère dans le système vasculaire », probablement dans les endothélia.

Le lieu de formation des précipitines reste donc à déterminer ; j'ai repris l'étude de ce problème en modifiant légèrement la technique employée par Kraus et Schiffmann, et en me servant d'extraits d'organes notamment plus concentrés que les leur<sup>1</sup>. On va voir que ce procédé m'a permis d'arriver à des résultats positifs en ce qui regarde les organes formateurs de l'anticorps précipitant.

## II

J'ai employé le lapin comme animal d'expérience ; l'antigène choisi était le sérum de cheval, non chauffé. Les doses d'antigène injectées, soit sous la peau, soit dans le péritoine, ont varié de 5 à 20 c. c. en une seule fois ; la plupart des expériences dont je donne les résultats ont été faites avec des doses de 10 c. c.

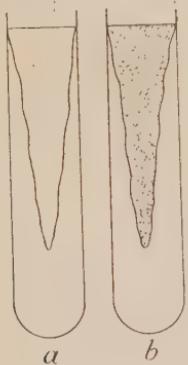
La rate et les ganglions, préalablement bien lavés dans la solution physiologique de NaCl, étaient broyés puis émulsionnés dans 4 c. c. de cette solution, ce qui, pour la rate par exemple, représente une émulsion au 1/4 environ ; mes extraits étaient donc infinitéimement plus concentrés que ceux de Kraus et Schiffmann, qui opéraient avec des émulsions au 1/10. La moelle des deux fémurs était broyée dans un volume de 2 c. c. de liquide.

Les émulsions, après avoir séjourné de 6-7 heures à la température du laboratoire, étaient centrifugées, filtrées sur papier, puis mélangées, dans des tubes à faible diamètre, avec du sérum de cheval, non chauffé, le titre des mélanges étant pour 1 c. c. de sérum de cheval de 1 c. c., 1/2 c. c. 1/4 c. c. d'extrait. Ces mélanges, après avoir séjourné deux heures à la température de 37°, afin d'amorcer le phénomène de précipitation, étaient laissés ensuite 22 heures à la température du laboratoire.

Je signale ici quelques faits dont il faut tenir compte sous peine de méconnaître, parfois, la formation de précipitines dans le mélange examiné :

Quand on mélange avec du sérum de cheval soit de la lymphé péritonéale de lapin, diluée et centrifugée, soit un extrait

de moelle osseuse, on voit se former lentement dans le liquide un coagulum absolument *translucide* qui débute, dans le tube à expérience, au contact de la face supérieure de la colonne liquide puis, à partir de cette surface comme base, prend, sous forme de cône allongé dans l'intérieur de la masse, dont il occupe environ les 2/3 de la hauteur (fig. a).



La transparence de ce coagulum est telle qu'il faut souvent recourir à l'emploi de la loupe pour le voir. Presque constant avec les extraits d'exsudat péritonéal ou de moelle osseuse, ce coagulum n'apparaît que rarement avec l'extrait de rate (6 fois sur 53 cas). Or il arrive fréquemment que le précipité formé dans le mélange, au lieu de se collecter au fond du tube reste emprisonné à l'intérieur de ce coagulum sous forme d'un pointillé très fin qui n'est souvent analysable qu'à la loupe et qui, à l'œil nu, donne simplement une certaine opacité au coagulum décrit plus haut (fig. b); si bien que, dans bon nombre de cas, le précipité ainsi maintenu en suspension peut être méconnu. Il arrive parfois que la formation du précipité débute avant celle du coagulum transparent : le dépôt floconneux se rassemble alors au fond du tube et se constate sans peine à l'œil nu.

L'étude des extraits de rate (et aussi, mais plus rarement, celle des extraits de ganglions) présente une autre cause d'erreur. Ce mélange acquiert assez rapidement un état visqueux qui maintient le précipité uniformément distribué dans toute la masse liquide, le rend ainsi difficile à distinguer sans loupe et l'empêche, quand il n'est pas très abondant, de tomber au fond du tube. Il faut alors, pour déterminer cette chute, imprimer au tube une série de secousses brusques, ou même centrifuger pendant deux ou trois minutes.

### III

#### ACTION PRÉCIPITANTE DES EXTRAITS D'ORGANES

Disons de suite que, chez les lapins inoculés au sérum de cheval, seuls les organes lymphoïdes (rate, ganglions, moelle osseuse) et le pancréas nous ont fourni des extraits précipitants

pour l'antigène. Nous pouvons éliminer le rôle du pancréas comme organe formateur des précipitines du sang : en effet, la propriété précipitante de cette glande existe aussi bien chez l'animal normal (chèvre, chien) que chez les individus qui ont reçu du sérum ; de plus, chez des chiens dépancréatisés, l'inoculation de sérum a été suivie de l'apparition des précipitines dans le sang aussi bien que les chiens témoins.

(J'adresse tous mes remerciements à mon excellent collègue et ami, le Dr Calugareanu, qui a bien voulu se charger de la difficile opération de l'ablation du pancréas chez les chiens en expérience.)

Voici un type d'expérience relative à l'origine lymphoïde des précipitines :

A une série de lapins, injectons *sous la peau* 10 c. c. de sérum de cheval non chauffé et examinons chaque jour, comparativement, le sérum sanguin et les extraits d'organes de l'un de ces animaux ; dès le 2<sup>e</sup> jour parfois, toujours dès le 3<sup>e</sup> jour qui suit l'inoculation, l'extrait de rate donne un précipité assez abondant, l'action précipitante croît le jour suivant, puis décroît pour devenir presque nulle vers le 7<sup>e</sup> jour. Les précipitines n'apparaissent dans le sang que vers le 7<sup>e</sup> jour et sont à leur maximum vers le 9<sup>e</sup> ou 10<sup>e</sup> jour ; à ce moment elles n'existent plus dans la rate.

Dans les extraits de ganglions mésentériques, les précipitines apparaissent en même temps que dans la rate, mais en disparaissent plus tôt ; les ganglions donnent d'ailleurs toujours une précipitation moins abondante que la rate.

Enfin la moelle osseuse livre de faibles quantités de précipitine vers le 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jour ; puis les anticorps disparaissent.

Il faut donc noter la précocité de l'élaboration de la précipitine dans les organes, le caractère transitoire de cette élaboration et le rôle prédominant de la rate dans ce phénomène.

L'action des extraits étudiés plus haut est spécifique ; des sérumis autres que l'antigène, tels que sérumis de chèvre ou de cobaye, ne donnent aucune précipitation ou, dans de rares cas, en fournissent des traces avec l'extrait de rate seulement.

Quand les lapins reçoivent l'antigène non pas sous la peau, mais *dans la cavité péritoneale*, l'élaboration d'anticorps dans les organes est beaucoup moins abondante que dans le cas précédent ; seuls la rate et les ganglions en fournissent des quantités assez faibles. Quant aux extraits de moelle osseuse ils ne présentent aucune propriété précipitante.

Si, chez les animaux qui ont reçu du sérum de cheval, soit sous la peau soit dans le péritoine, on pratique, 24 heures avant

de les sacrifier, une injection intrapéritonéale avec 10 c. c. d'une émulsion épaisse d'aleurone dans l'eau physiologique, on constate la même série de phénomènes que plus haut; seulement la formation de précipitine dans les organes est beaucoup plus abondante et plus précoce; 24 heures après l'injection sous-cutanée de sérum, la rate fournit déjà un extrait précipitant; il en est de même des ganglions. De plus, les précipitines font leur apparition dans le sang dès les 5<sup>e</sup> jour.

Là encore, et plus nettement même, on constate dans les organes lymphoïdes une production d'anticorps beaucoup moins énergique quand l'injection de sérum a lieu dans la cavité péritonéale, au lieu d'être faite sous la peau; l'extrait de rate n'acquiert la propriété précipitante que trois jours seulement après l'inoculation du sérum (au lieu de 24 heures); quant aux ganglions ils ne précipitent que faiblement.

Enfin la spécificité de la précipitine ainsi obtenue est moins absolue que chez les animaux qui n'ont pas reçu d'aleurone; les extraits de rate et de ganglions donnent, avec le sérum de chèvre, une précipitation, faible à la vérité et seulement lorsque l'extrait précipitant et l'antigène sont mélangés à volumes égaux.

On voit donc que l'injection d'aleurone, superpose son action à celle du sérum de cheval, pour stimuler l'activité des organes formateurs de précipitine; seulement cette stimulation n'est pas d'ordre spécifique, ainsi d'ailleurs que nous le verrons plus loin.

*En résumé : les organes où s'élaborent la précipitine sont, par ordre d'activité décroissante : la rate, les ganglions, la moelle osseuse. Cette élaboration est précoce, dure peu de jours et cesse une fois la précipitine déversée dans le sang.*

Le retard apporté dans l'apparition des précipitines chez les lapins splénectomisés de Kraus, confirme pleinement nos observations relativement à la fonction précipito-formatrice de la rate.

Signalons enfin le fait que jamais la bile ne paraît contenir de précipitines, même chez les animaux dont le sang a acquis une haute valeur précipitante.

## IV

## ACTION PRÉCIPITANTE DES EXTRAITS LEUCOCYTAIRES

Voici un type d'expériences qui démontre que les leucocytes représentent les éléments qui élaborent la précipitine.

Soit une série de lapins ayant reçu, chacun, sous la peau 10 c. c. de sérum de cheval non chauffé. Sacrifions chaque jour l'un de ces animaux après lui avoir injecté 24 heures auparavant, 10 c. c. d'émulsion aleuronique dans la cavité péritonéale. Recueillons d'une part l'exsudat péritonéal libre que nous diluons dans un volume égal d'eau physiologique, de l'autre les épais exsudats fibrineux déposés à la surface des viscères : ces dépôts fibrineux<sup>1</sup> sont broyés dans 3 fois leur poids d'eau physiologique et l'extrait traité selon la méthode générale indiquée dans le § II. Comparons ensuite l'action précipitante de chacun de ces liquides à celle du sérum sanguin du même animal ; nous constaterons les faits suivants : Dès le 3<sup>e</sup> jour qui suit l'inoculation du sérum, parfois plus tôt, l'extrait fibrineux donne, avec le sérum de cheval, un précipité abondant dans la proportion de 1 c. c. sérum pour 1/4 c. c. d'extrait. Cette action précipitante atteint son maximum vers le 5<sup>e</sup> jour ; on voit que son apparition précède de plusieurs jours celle de la précipitine dans le sang. L'extrait de liquide cavitaire donne aussi, et au même moment, un précipité, moins abondant de beaucoup que l'extrait fibrineux. Ce précipité reste généralement emprisonné dans le coagulum transparent dont il a été parlé au début de ce travail.

Quand l'injection d'antigène (sérum de cheval) a été faite directement dans la cavité péritonéale, les exsudats aleuroniques fournissent une proportion de précipitine infinitement plus grande que dans le cas précédent (injection sous-cutanée d'antigène). L'extrait devient alors précipitant dans la proportion de 1/12 (au lieu de 1/4) ; si nous rapprochons ce fait de cet autre, à savoir que l'injection intrapéritonéale d'antigène s'accompagne d'une élaboration assez faible d'anticorps dans les organes lymphoïdes, il sera légitime d'en conclure qu'il s'agit, dans ce dernier cas, d'une élaboration locale d'anticorps nés dans la cavité péritonéale elle-même.

Ces observations sont à rapprocher de celles de V. Dungern<sup>2</sup> qui constate l'apparition locale d'anticorps, quand il injecte l'antigène (plasma de Maja) dans la chambre antérieure de l'œil de ses animaux.

1. Ces dépôts fibrineux, examinés au microscope 24 heures après l'inoculation d'aleurone, contiennent environ 3 polynucléaires pour 2 mononucléaires : la proportion de ceux-ci va en croissant avec le temps.

2. *Loco citato.*

Ainsi donc, dans l'exudat péritonéal, la précipitine apparaît bien avant d'exister dans le sang. Sont-ce des leucocytes de l'exsudat ou les cellules endothéliales fixes qui l'élaborent ? L'expérience suivante nous permet de nous décider en faveur des leucocytes.

Provoquons, au moyen d'une injection sous-cutanée d'aleurone chez un lapin qui a reçu préalablement du sérum de cheval, un exsudat leucocytaire extra-péritonéal. Il nous sera aisément de constater que l'exsudat présente des propriétés précipitantes 2-3 jours avant l'apparition des précipitines dans le sang.

Cet ensemble d'expériences nous permet d'admettre que l'élaboration de la précipitine revient, en grande partie du moins, aux leucocytes libres. Comme, de plus, les organes riches en macrophages constituent les centres principaux où se forme cette substance, il est probable que la précipitine est sécrétée par les macrophages adultes. On verra plus loin que cette opinion est corroborée par l'étude des modifications anatomo-pathologiques que subissent les organes lymphoïdes à la suite des injections de sérum.

## V

### MODIFICATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES ORGANES LYMPHOÏDES

Trois phénomènes principaux caractérisent les modifications de la formule leucocytaire du sang chez les animaux ayant subi une inoculation de sérum de cheval :

1<sup>o</sup> Après une leucocytose assez énergique, qui persiste les 2-3 premiers jours après l'injection, le chiffre total des leucocytes décroît, pour tomber à son minimum vers le moment où la précipitine fait son apparition dans le sang. Cette leucopénie porte exclusivement sur les polynucléaires ; au contraire, le nombre absolu des lymphocytes et des grands mononucléaires croît considérablement, pour atteindre trois semaines environ après l'injection 5 et 6 fois le chiffre primitif. Cette mononucléose du sang est signalée chez les enfants inoculés au sérum, par V. Pirquet et Schick<sup>1</sup>, dans leur important travail sur la maladie du sérum. On verra plus loin que ce phénomène corres-

1. V. PIRQUET U. SCHICK: *Die Serumkrankheit*, Wien (chez Deuticke), 1905, p. 53.

pond à la surproduction de mononucléaires que, dès le début de la maladie, l'on observe dans la rate et les ganglions;

2<sup>o</sup> Les polynucléaires du sang, 24 heures après l'inoculation de 10 c. c. de sérum, sont tous chargés de petites granulations pseudo-éosinophiles; 6-7 jours plus tard, ces mêmes éléments contiennent presque tous de grosses granulations franchement éosinophiles, cette éosinophilie ne durant d'ailleurs que peu de temps. Au bout de 3-4 semaines, les polynucléaires ont repris leur caractère normal. A l'éosinophilie hématique correspond la production de nombreux myélocytes éosinophiles dans les sinus de la rate;

3<sup>o</sup> Enfin, 2-3 semaines après l'inoculation du sérum, un certain nombre de myélocytes à granulations basophiles, ainsi que quelques hématies nucléées font leur apparition dans le sang, pour disparaître au bout de 1 à 2 semaines.

Telles sont les principales modifications du sang que l'on observe. Voyons maintenant les changements qui s'opèrent du côté des organes lymphoïdes.

La rate augmente de volume dès le 2<sup>e</sup> jour qui suit l'inoculation; après 4 jours elle a doublé, au moins, de volume et présente une surface granuleuse, cet aspect étant dû à l'hyperplasie des follicules Malpighiens. Au bout de 4 semaines elle a repris son apparence normale. — Ses ganglions mésentériques augmentent également de volume et deviennent énormes et gorgés de liquide vers le 4<sup>e</sup> jour.

Quant aux transformations histologiques de ces organes, elles consistent essentiellement en une surproduction énorme de leucocytes mononucléaires; la rate subit, de plus, une transformation myéloïde plus ou moins complète: ce dernier phénomène ne s'observe jamais dans les ganglions lymphatiques.

Dans la *rate* on assiste, dès le 2<sup>e</sup> jour, à une multiplication énergique des petits mononucléaires qui envahissent les sinus lymphatiques péri-folliculaires, puis les sinus sanguins. Ces éléments se gorgent rapidement de granulations pigmentaires de couleur ocreuse, signalées déjà par Czeczowczka<sup>1</sup>. Ce pigment ocreux ne semble pas résulter de l'englobement, par les macrophages, des produits de l'hémolyse, car on le retrouverait également alors dans les cellules de Kupfer, du foie, ce

<sup>1</sup>. *Zeitsch. f. Heilkunde*, 1903.

qui n'est pas. Peut-être est-il l'expression de l'englobement de l'antigène et de son élaboration par le protoplasma leucocytaire. Il constitue dans tous les cas un phénomène très précoce et on ne l'observe pas dans les leucocytes du sang.

La transformation myéloïde de la rate est d'autant plus complète que l'on a multiplié les injections de sérum. Elle consiste dans l'accumulation de myélocytes éosinophiles dans les sinus et l'apparition de très nombreux éléments à noyau bourgeonnant (Mégakaryocytes). Après 3 ou 4 inoculations de sérum, les sinus renferment également de nombreux normoblastes.

Cette surproduction de mononucléaires est très énergique aussi dans les *ganglions mésentériques*. Dès le 2<sup>e</sup> jour on voit de nombreuses karyokinèses dans les espaces médullaires, aussi bien que dans les follicules corticaux ; au bout de 4-5 jours la coupe tout entière présente une nappe continue de mononucléaires jeunes. La production de pigment ocreux est particulièrement abondante dès le 2<sup>e</sup> jour ; les mononucléaires libres des sinus, les endothelia des espaces lymphatiques de toutes sortes sont remplis de granulations jaunes ; les sinus sont traversés en tous sens par un véritable réseau de prolongements protoplasmiques gorgés du même pigment. Il ne peut guère être question, dans ce cas, de destruction de globules rouges.

Dans la *moelle osseuse* également, on observe une multiplication anormale de tous les éléments cellulaires, en particulier des mégakaryocytes, si bien qu'au bout de 7 jours le tissu aréolaire a presque disparu. Le pigment ocreux manque ici à peu près complètement.

Des modifications très intéressantes sont celles que l'on observe, à la suite d'injections répétées de sérum, dans le système vasculaire intralobulaire du foie. On assiste à une sorte de transformation myéloïde de ce système ; les cellules de Kupfer se chargent de grosses granulations éosinophiles ; les capillaires intralobulaires se remplissent de myélocytes éosinophiles à noyau unique ; enfin, ça et là, apparaissent de véritables mégakaryocytes à noyau bourgeonnant, formés, semble-t-il, aux dépens des cellules de Kupfer. Le pigment ocreux manque ; les cellules épithéliales ne présentent pas de modifications appréciables.

Il est, d'ailleurs, plus que probable que ces multiples modifications des organes hémato-lymphatiques ne sont pas dues uniquement à l'action du précipitinogène sérique et que d'autres antigènes, contenus dans le sérum, ont leur part dans ces réactions cellulaires.

## VI

## PRODUCTION, PAR LES ORGANES LYMPHOÏDES, DE PRÉCIPITINES NON SPÉCIFIQUES POUR LE SÉRUM DE CHEVAL.

J'ai montré plus haut que l'injection d'aleurone dans le péritoine de lapins inoculés préalablement au sérum de cheval semble accroître, dans une certaine mesure, l'activité précipitogénatrice des organes lymphoïdes et que, de plus, les précipitines ainsi obtenues ne sont plus strictement spécifiques pour le sérum de cheval.

On est dès lors autorisé à se demander : si une simple injection d'aleurone, pratiquée à un animal normal, qui n'aurait pas subi préalablement l'action du sérum de cheval, ne serait pas capable de provoquer, à elle seule, l'apparition de précipitines dans l'organisme ? L'expérience suivante prouve qu'il en est ainsi :

Inoculons dans la cavité péritonéale d'un lapin normal 40 c. c. d'une émulsion d'aleurone stérilisée par tyndallisation à 55°. Sacrifions l'animal au bout de 24 heures après l'avoir saigné à blanc, et comparons l'action précipitante des extraits de rate, de ganglions mésentériques, de moelle osseuse et d'essudat péritonéal.

Ces extraits sont préparés selon les méthodes indiquées plus haut. Nous constaterons que, dans un grand nombre de cas, ces extraits mélangés à des volumes égaux de sérum de cheval donnent un précipité facilement visible à l'œil nu ; ce précipité est peu abondant : il ne se forme plus quand on ajoute l'extrait précipitant en proportions plus faibles (1/2, 1/4).

L'extrait fibrineux s'est montré précipitant	5 fois sur 9
L'extrait de rate .....	7 — — 9
L'extrait de ganglions .....	6 — — 9
L'extrait de moelle osseuse .....	5 — — 9

Ajoutons que toujours la moelle osseuse donne un précipité très faible et qui reste emprisonné dans le coagulum transparent décrit au début de ce travail.

Enfin, deux fois sur 9 cas examinés, le sérum sanguin a fourni un début

de précipitation sous forme d'un très fin précipité, analysable à la loupe seulement et contenu dans un coagulum tel que celui de la figure (b).

Ainsi donc il semble que, d'une façon générale, une action chimiotactique énergique exercée sur les organes producteurs de leucocytes, peut provoquer la sécrétion d'anticorps précipitants pour les sérum de cheval. — Cette hypothèse est corroborée par l'observation suivante : une infection intercurrente (pasteurellose) survenue chez un lapin qui a reçu une injection de sérum de cheval, hâte l'apparition des précipitines *spécifiques* dans le sang (on les y trouve dès le 2<sup>e</sup> jour); dans ce dernier cas, la rate, les ganglions sont bourrés de pasteurella.

Les précipitines obtenues consécutivement à l'injection d'aleurone diffèrent de celles que l'on obtient en injectant du sérum de cheval, par les caractères suivants :

*a)* La brièveté du temps d'incubation. Dès le 1<sup>er</sup> jour qui suit l'injection, elles apparaissent dans les organes, les extraits leucocytaires et, parfois même, dans le sang. Tandis qu'avec le sérum de cheval il faut 3 jours en moyenne pour qu'elles apparaissent dans les organes. 6-10 jours pour qu'on les retrouve dans le sang;

*b)* Elles ne sont pas spécifiques et ont une action précipitante, par ordre d'énergie décroissante, sur les sérum de cheval, de chèvre, de cobaye, de chien (très faible sur ce dernier);

*c)* La quantité produite est relativement faible. Il faut faire des mélanges à volumes égaux pour obtenir des résultats positifs. De plus, il est très rare qu'elles passent dans le sang. Ces expériences prouvent que le lieu de formation des précipitines normales est le même que pour les précipitines spécifiques.

## VII

Voici maintenant les conclusions générales qui résultent de ces recherches :

Il existe dans l'organisme normal du lapin de petites quantités d'anticorps précipitants pour les sérum étrangers. Pour provoquer l'élaboration de ces précipitines en quantités notables, il suffit d'exciter énergiquement l'activité des organes ou des

éléments cellulaires libres qui constituent leurs lieux de formation : une infection, une injection d'aleurone dans la cavité péritonéale suffisent souvent pour atteindre ce résultat. Ces précipitines ne présentent aucun caractère de spécificité et apparaissent au bout de peu d'heures dans les organes précipito-formateurs qui sont avant tout la rate, puis les ganglions (mésentériques), enfin la moelle des os. Les cellules d'où elles dérivent sont les leucocytes, probablement les mononucléaires. Les précipitines normales n'existent jamais qu'en proportion assez faible dans les extraits d'organes, dont le titre précipitant ne dépasse guère 1 ; il en passe parfois des traces dans le sang.

Lorsque l'on injecte à un animal un antigène tel que le sérum de cheval, les précipitines formées ont le caractère de la spécificité qui manque dans le cas précédent. Elles demandent, pour être élaborées, un temps d'incubation plus long et la quantité secrétée est infiniment plus considérable.

Ces précipitines spécifiques ont la même origine que les autres ; elles apparaissent, d'une manière précoce, dans les organes lymphoïdes, en particulier la rate, où on les rencontre plusieurs jours avant qu'elles ne fassent leur apparition dans le sang. Cette élaboration dure peu de temps et, lorsque le sang devient précipitant, les organes précipito-formateurs ne contiennent déjà presque plus d'anticorps.

La richesse en mononucléaires des exsudats précipitants, la présence des précipitines dans les organes riches en macrophages (rate, ganglions), l'énorme surproduction de mononucléaires que l'on constate dans ces mêmes organes à la suite d'une injection de sérum, la mononucléose du sang, tous ces faits plaident en faveur de l'hypothèse que, parmi les leucocytes, c'est aux mononucléaires qu'est dévolue l'élaboration de ces anticorps.

Insistons enfin sur ce fait que l'injection sous-cutanée d'antigène donne lieu à une production générale d'anticorps beaucoup plus abondante que l'injection intrapéritonéale. Dans ce dernier cas on constate surtout une production locale de précipitines, qui présentent d'ailleurs un caractère nettement spécifique.

12 novembre 1907.

# L'ARSENIC DANS LA SYPHILIS

PAR PAUL SALMON

---

Dans deux notes antérieures<sup>1</sup>, nous avons affirmé que l'arsenic est « médicament spécifique de la vérole » et nous avons ainsi précisé le mode de traitement : « des doses de 50 centigr. répétées tous les deux jours pendant deux à trois semaines. »

Depuis, cette nouvelle méthode a été soumise au contrôle des syphiligraphes. Bien que quelques mois seulement se soient écoulés depuis l'introduction du traitement arsenical dans la cure de la syphilis, les résultats obtenus méritent d'être recueillis dans un travail d'ensemble.

Il est utile, pour assigner au médicament arsenic une place dans la thérapie antisyphilitique, de le comparer au médicament mercure. Tout le monde admet que l'hydrargyre est doué d'un pouvoir curatif incontestable et par contre d'un pouvoir préventif discutable ; l'hydrargyre guérit les lésions, non la maladie. La syphilis, maladie chronique, exige un traitement chronique, d'où résulte un danger : l'intoxication mercurielle. Aussi la mercurialisation ne représente nullement un traitement idéal. Nous écrivions<sup>2</sup>, en 1903 : « En l'absence d'un traitement préventif, curatif, rapide et définitif de l'infection syphilitique, le besoin se fait sentir, soit d'un virus vaccin, soit d'un traitement sérothérapie. »

Or les recherches de vaccination et de sérothérapie paraissent jusqu'à présent hérissées de difficultés. Nous avions eu l'avantage de suivre de près les travaux de Metchnikoff et de Roux concernant la syphilis expérimentale ; les expériences faites avec du virus syphilitique sur la race simienne n'ayant pas donné un résultat immédiatement pratique, nous avons pensé à un autre procédé thérapeutique, à la chimiothérapie.

La chimiothérapie était naturellement indiquée dans la syphilis, affection déjà reconnue justiciable de deux produits

1. PAUL SALMON, L'arsenic dans la syphilis, *Soc. de Biologie*, 46 mars et 13 avril 1907.

2. La syphilis et la bactériologie. *Journal La Syphilis*, oct. 1903.

chimiques : mercure et iodure. Ce métal et ce métalloïde avaient été appliqués au traitement de la vérole par simple empirisme ; aucune analogie chimique ne permettait en effet de rapprocher l'iodure et l'hydrargyre.

Depuis longtemps, l'arsenic avait été utilisé contre la syphilis, d'ailleurs sans grand résultat. C'est cependant à l'arsenic que je me suis adressé, mais à l'arsenic sous une forme particulière.

Parmi les composés arsenicaux, l'atoxyl se recommandait par l'usage qui en avait été fait chez l'homme et sur une grande échelle. Profitant de l'expérience des prédecesseurs, de celle de Koch en particulier dans la maladie du sommeil, nous évitions ainsi une longue phase de tâtonnements.

Si l'on réfléchit aux troubles occasionnés par une piqûre de calomel ou d'huile grise, on ne peut qu'admirer l'heureuse initiative de Scarenzio<sup>1</sup> et de Lang qui ont osé injecter dans les tissus ces préparations mercurielles redoutables : n'a-t-on pas cité des cas de mort ? Or, si le mercure a mauvaise réputation, l'arsenic ne lui cède en rien sur ce point. Bien que protégé par la connaissance des effets de l'atoxyl, médicament en général bien supporté, nous étions relativement anxieux au cours de nos premières injections, quoique agissant avec toute la prudence possible.

En somme, si nous avons employé de préférence l'atoxyl, c'est parce que ce produit était reconnu d'un maniement facile et d'une faible toxicité. Mais nous n'avons été guidé qu'accessoirement par l'analogie qui relierait spirilles et trypanosomes. « L'hypothèse de la nature protozoaire des spirilles pathogènes demande à être vérifiée, » écrivait récemment Levaditi<sup>2</sup>.

Certains médicaments qui ont une action sur les spirilles sont sans effet sur les trypanosomes : à preuve le mercure qui ne réussit pas dans le traitement des trypanosomiases et cepen-

1. C'est à une date relativement éloignée de nous et de la période antiséptique, en 1864, que Scarenzio créa la méthode des injections mercurielles insolubles. « Avec courage et persévérance, il en poursuivit l'application, malgré ses inconvénients, ses échecs ou ses conséquences souvent désastreuses. » (MAURIAC.) L'audace thérapeutique de Scarenzio ne fut admise en France qu'en 1878, après les travaux de Jullien.

2. LEVADITI, Les spirochètes pathogènes, *Congrès d'hygiène de Berlin*, sept. 1907.

dant guérit plusieurs spirilloses : syphilis, fièvre récurrente, pian, et peut-être la spirillose des poules<sup>1</sup>. Ces quatre infections sont en outre heureusement traitées par l'arsenic : la fièvre récurrente, d'après Glaubermann<sup>2</sup> ; le pian selon Neisser et la spirillose des poules, comme l'a démontré Uhlenhuth<sup>3</sup>. Ce savant, se basant sur la prévention et la guérison de cette spirillose par l'atoxyl, a proposé, par anticipation, ce produit comme remède de la syphilis et de la tick fever. Ces prévisions ont été exactement confirmées à propos de la syphilis, mais non pour la tick fever (Vassal)<sup>4</sup>.

Avant nous, Lassar se basant sur les publications de Ehrlich concernant la chimiothérapie des trypanosomiases et, d'autre part, sur les analogies entre les spirilles et les protozoaires, Lassar avait « traité sur une grande échelle la syphilis par l'atoxyl » ; mais ce syphiligraphe aboutit à une conclusion négative<sup>5</sup>. Plus tard, après nos publications, il reconnut que ses insuccès étaient dus à l'emploi de doses insuffisantes (doses de 20 centigr.).

On a fait remarquer que, bien avant la découverte du rôle curatif de l'arsenic dans la syphilis, ce métalloïde avait été employé comme antisyphilitique ; il existe en effet nombre d'auteurs qui ont publié avoir utilisé ce médicament avec avantage chez les malades syphilitiques.

En 1810, Horn, Vogel de Rostock, Zugenbühler de Glarus recommandent l'arsenic en cas de syphilis invétérée. En 1820, Proksch cite, dans le tome II de son *Traité des maladies vénériennes*, Baer et Colhoun qui employaient avec succès l'arsenic dans la syphilis ; Colhoun prescrivait la liqueur de Fowler.

1. Nous avons traité des poules par injections de biiodure d'hydargyre sans résultat nettement favorable.

2. GLAUBERMANN, Observations cliniques sur l'action de l'atoxyl dans le cours de la fièvre récurrente, *Compte rendu du Congrès des médecins réunis en mémoire de Pirogoff*, c. c. Petersbourg, 1907, p. 32.

3. UHLENHUTH, Gross et BICKEL, Recherches sur l'action de l'atoxyl sur les trypanosomes et les spirochètes. *Deutsche medic. Woch.* 24 janvier 1907.

4. VASSAL, Action des couleurs de benzidine sur le spirille de la « Tick-fever (*Sp. Duttoni*)», *C. R. Soc. Biologie*, 9 mars 1907. VASSAL cite BREINL et KINGHORN qui ont traité sans succès la maladie humaine par l'atoxyl.

5. LASSAR, *Société médicale de Berlin*, 13 février 1907, et LASSAR, *Berliner. Klin. Woch.* 22 avril 1907, termine sa lettre ainsi : « Pour le moment donc, il faut dire que l'atoxyl ne fait rien dans la syphilis. »

6. Auteurs cités par BLOCH, *Deutsche Aerzte Zeitung*, nov. 1905, et *Berliner. Klin. Woch.* 1907, XXXIII, p. 1061. *Le traitement arsenical de la syphilis.*

Vers le milieu du xix<sup>e</sup> siècle, la liqueur de Donovan était préconisée énergiquement par Ditterich. Ricord utilisait cette composition<sup>1</sup>. La liqueur de Donovan est très intéressante parce que sa formule associe trois antisyphilitiques : mercure, iode et arsenic.

En 1855, Gaskoin rapporte deux cas de syphilis pustuleuses réfractaires au mercure et à l'iode qui furent guéris par l'usage interne de l'arsenic.

Théodor Clemens recommande l'emploi du bromure d'arsenic après le traitement mercuriel.

Mauriac prescrit l'arsenic « dans les syphilis secondaires qui dépassent la durée ordinaire », sous forme d'arséniate de soude ou de fer.

En 1905, Iwan Bloch déclare « que l'arsenic déploie une action incontestable sur d'autres maladies provoquées par des agents protozaires, tels que les fièvres impaludiques, le cancer, et que pour cette raison il possède peut-être des qualités vénéneuses par le *spirochaete pallida* ». Enfin, ces temps-ci, on a préconisé les cacodylates et le salicylarsinate de mercure où l'arsenic est associé à l'hydrargyre.

En réalité, aucun de ces auteurs n'avait utilisé l'arsenic comme antisyphilitique, mais comme « dépuratif », comme « reconstituant », comme « adjuvant de la cure mercurielle » ; du reste, les doses employées étaient trop minimes pour agir, surtout par voie buccale ; aussi déniait-on à ce médicament une valeur spécifique et dans les traités classiques de syphiligraphie, l'arsenic était passé sous silence.

\* \* \*

Bien que nos premières recherches aient été faites seulement avec l'atoxyl, nous avons intitulé nos publications : *l'arsenic dans la syphilis*. C'est l'arsenic en effet, non l'aniline,

1. « J'ai vu guérir par l'arsenic, par la liqueur de Donovan, par le platine, l'or, l'argent, vraie monnaie du mercure. » DIDAY, *La pratique des maladies vénériennes*, 3<sup>e</sup> édition, p. 436.

« L'association de l'arsenic à l'iodure de potassium dans la même formule favorise la tolérance de ce dernier. Ricord mettait dans sa solution iodo-arsénicale 5 milligrammes environ d'arséniate de soude pour 1 gramme d'iodure de potassium. D'autres se bornent à 1 milligramme par gramme d'iodure. On peut ajouter aussi à la solution iodurée autant de gouttes de liqueur de Fowler qu'elle contient de grammes d'iodure de potassium, » MAURIAC, *Traitemennt de la syphilis*, p. 296.

qui constitue la partie active de ce composé. De même que les trypanosomiases sont modifiées par diverses préparations à base d'arsenic, soit atoxyl, soit arséniate de soude, acide arsénieux, etc., de même on peut admettre, *a priori*, que divers composés arsenicaux organiques ou inorganiques auront, dans la syphilis, une action analogue à celle de l'atoxyl.

Déjà un certain nombre d'essais ont été effectués avec d'autres sels arsenicaux. Rosenthal<sup>1</sup> dans un cas de syphilis grave, a employé avec succès l'acide arsénieux (2 milligrammes d'arsenic par jour en injections, puis doses croissantes).

Mescherski<sup>2</sup> injecte l'arséniate de soude à 10/0 en l'associant à une médication iodurée interne. Bettmann<sup>3</sup> utilise avec succès l'arséniate de soude à 10/0 en injections. Milian<sup>4</sup> « fait, sans inconvenienc et sans produire ni douleur ni nodosités, des injections de 0,03 à 0,05 centigr. d'arséniate de soude avec plein succès thérapeutique ». Selon Neisser<sup>5</sup>, on obtient chez le singe de moins bons effets avec l'acide arsénieux qu'avec l'atoxyl.

Parmi les combinaisons organiques, les cacodylates et méthylarsinates ont été employés par divers syphiligraphes<sup>6</sup>, mais l'absence de travaux sérieux sur leur pouvoir antisyphilitique ne nous permet actuellement aucune conclusion<sup>7</sup>.

Bien que nous ayons entrepris divers essais thérapeutiques

1. ROSENTHAL, *Société de médecine de Berlin*, 3 juillet 1907.

2. MESCHERSKI, Congrès des médecins russes 1907. Analysé dans *Bulletin médical*, 6 juillet 1907.

3. BETTMANN, Le traitement arsenical de la syphilis, *Münchener med. Woch.* 24 sept. 1907,

4. MILIAN, Atoxyl, arséniate de soude et syphilis, *Rerue des hôpitaux*, sept. 1907.

5. NEISER, L'atoxyl dans la syphilis et la framboesie, *Deutsche Med. Woch.* 19 sept. 1907.

6. Hallopeau a donné le cacodylate de soude et l'arrhéinal « sans résultats ». Sur le traitement de la syphilis par l'anilarsinate de soude. *La Clinique*, 5 juillet 1907.

SCHERBER compare la solution de Fowler, les pilules asiatiques et les injections d'arséniate ou de cacodylate de soude, et conclut que l'atoxyl a une action plus manifeste dans la syphilis.

7. Cependant l'expérimentation ne paraît nullement favorable à l'action de ces composés arsenicaux. Un macaque bonnet chinois, du poids de 1 kil. 600, reçoit 4 doses de 10 centigrammes de méthylarsinate de soude, les 4<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup>, 10<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> jours après l'inoculation du virus; la syphilis se développe malgré ce traitement intensif. Nous rappellerons qu'une seule dose de 10 centigrammes d'atoxyl aurait suffi pour empêcher l'élosion de la syphilis chez ce singe.

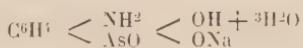
Nous avons essayé, sans succès (chez l'animal), d'utiliser l'iode d'arsenic, le trisulfure d'arsenic ou orpiment et l'arsenie colloïdal (trisulfure).

sur l'homme et les animaux avec quelques-unes des combinaisons de l'arsenic, nous ne nous occuperons, dans ce mémoire, que de l'atoxyl.

\* \* \*

L'atoxyl serait identique à « l'anilarsinate de soude » découvert par Béchamp en 1863.

L'atoxyl serait, d'après sa formule chimique, l'anilide de l'acide arsénique, (Béchamp : De l'action de la chaleur sur l'arséniate d'aniline et de la formation d'un anilide de l'acide arsénique. *C. R. Académie des Sciences*, 1863). L'anilide de l'acide méta-arsénique (*Vereinigte Chemische Werke*, de Charlottembourg), le sel monosodique de l'anilide de l'acide ortho-arsénique (Fourneau, *Journal de Pharmacie*, 1<sup>er</sup> avril 1907). Pour Bertheim<sup>1</sup>, ce serait le sel monosodique de l'acide para-amino-phényl arsénique; cette formule a été confirmée par les essais de Lanzenberg (travail inédit) qui a réussi à diazoter l'atoxyl, prouvant ainsi que la fonction amine  $\text{NH}_2$  est libre. La formule de l'atoxyl serait donc :



et son nom : para-amino-phényl-arsinate de sodium.

Hallopeau propose de l'appeler : anilarsinate de soude, d'après Béchamp. Gabriel Bertrand accepte, soit ce nom, soit plutôt la dénomination d'auilarséniate de sodium, comme rappellant suffisamment la constitution du produit obtenu par la combinaison de l'aniline avec l'acide arsénique.

L'atoxyl contiendrait 37,69 0/0 d'arsenic et, selon Bertheim, 24,10 0/0.

Nous nous sommes servi de solutions chauffées pendant deux minutes au bain-marie à l'ébullition. Par ce procédé, il est aisé pour le médecin de préparer lui-même ses solutions injectables.

Nous n'avons pas remarqué que les liquides stérilisés par tyndallisation ou filtrés à froid se soient montrés moins toxiques que les solutions chauffées à près de 100°.

On devra rejeter les solutions impures, contenant les moi-

1. P. EHRLICH et A. BERTHEIM, Sur la chimie de l'atoxyl, *Pharmaceutische Zeitung*, LII, et *Travaux de la Société allemande de chimie*, Année 40, Vol. 12.

sissures<sup>1</sup> qui se développent rapidement dans les préparations arsenicales, la liqueur de Fowler par exemple.

On ne doit se servir que de solutions parfaitement claires et limpides. La teinte jaunâtre ou rouge prouve une dissociation due à un chauffage prolongé, ou provoquée par la lumière.

L'anilarsinate se présente sous l'aspect d'une poudre blanche, amorphe, contenant en réalité quelques fins cristaux<sup>2</sup> visibles au microscope. Ces temps-ci, on a préparé l'anilarsinate en cristaux quadrangulaires. Nous avons montré<sup>3</sup> qu'il n'existait que des différences légères, au point de vue physiologique, entre le produit amorphe et le produit cristallisé; le sel cristallisé présente surtout un intérêt pharmaceutique.

On utilisera des solutions à 10 ou 15 0.0. Les injections peuvent être faites, soit sous-cutanées, soit de préférence intramusculaires.

L'atoxyl a été utilisé en pommade et frictions par Hoffmann, et par voie buccale, avec de bons résultats selon Balzer. Mais il est évident que le procédé des injections est supérieur à tout autre mode d'introduction de l'arsenic dans l'organisme, voie cutanée ou voie digestive. L'expérimentation le démontre :

Un macaque javanais du poids de 4kg,800 prend, par la bouche, trois doses d'atoxyl (10, 5 et 5 centigrammes), les 10<sup>e</sup>, 11<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> jours après l'inoculation de la syphilis. Un deuxième macaque javanais, du poids de 2 kilos, reçoit les mêmes doses aux mêmes jours, mais en injections sous-cutanées: celui-ci reste indemne, tandis que le singe traité par ingestion contracte la syphilis.

\* \* \*

Cliniquement, l'action de l'arsenic est comparable à celle du mercure; l'atoxyl guérit les lésions que guérit l'hydrargyre; « c'est le troisième spécifique de la vérole. » (Hallopeau<sup>4</sup>.)

Ces affirmations pourraient nous dispenser de nous étendre

1. Sur de l'agar contenant 0,1 d'atoxyl, on constate au bout de 24 heures une odeur alliacée et le développement du *penicillium breviculae*, OPLATEK. De l'emploi de l'atoxyl. *Archiv. f. dermat. u. syph.*, t. LXXXI, p. 197.

2. Béchanip obtenait « le sel de soude,  $C_10H^7NaAsNO_6$ ,  $H_2O$ , cristallisé en prismes droits rectangulaires transparents, fort solubles ».

3. PAUL SALMON, L'anilarsinate de soude dans la syphilis, *Académie des sciences*, octobre 1907.

4. HALLOPEAU, Sur un danger de la médication par l'atoxyl, *Académie de médecine*, 9 juillet 1907.

longuement sur les processus bien connus de guérison des accidents syphilitiques, d'autant que les syphiligraphes qui ont traité leurs malades avec l'anilarsinate de soude ont reconnu la haute valeur antisyphilitique de ce médicament. Le premier en France, Hallopeau<sup>1</sup> apportait à la cause de l'anilarsinate l'appui de sa grande expérience; en même temps Lassar<sup>2</sup>, Hoffmann<sup>3</sup> publiaient leurs impressions favorables; puis d'autres : Lesser<sup>4</sup>, Milian, Scherber<sup>5</sup>, Duhot<sup>6</sup>, etc., ajoutaient des faits nouveaux.

Quelques syphiligraphes, cependant, se refusaient à admettre qu'un remède autre que le mercure méritât le qualificatif de « spécifique de la vérole »; pour eux, seul l'hydrargyre était capable de détruire les spirilles.

Or rien de plus évident que l'action spécifique de l'arsenic; elle saute aux yeux. Ainsi, Renon<sup>7</sup> montre à ses élèves un malade porteur de syphilides papuleuses; après quelques jours de traitement par l'atoxyl, les papules ont disparu. La papule syphilitique constitue en effet le réactif le plus favorable pour étudier la puissance curative d'une médication spécifique.

Action constante sur les syphilomes, primaires, secondaires ou tertiaires, action énergique parfois plus rapide que celle du mercure (Hallopeau), aussi puissante qu'une injection de calomel (Hoffmann), « parfois avec une rapidité qui dépasse même celle obtenue avec le calomel » (Duhot<sup>8</sup>); tout ceci plaide en faveur du droit de l'arsenic à porter, comme l'hydrargyre, le titre de « spécifique ».

La preuve la plus importante de la valeur spécifique de l'arsenic nous est fournie par l'expérimentation. Metchnikoff<sup>9</sup>

1. HALLOPEAU, Traitement de la syphilis par l'anilarsinate de soude, *Académie de médecine*, 4 juin 1907.

2. LASSAR, L'atoxyl dans la syphilis. *Berliner Klin. Woch.* 3 juin 1907.

3. UHLENUTH, HOFFMANN et ROSCHER, Recherches sur l'effet de l'atoxyl dans la syphilis, *Deutsche med. Woch.* 30 mai 1907.

4. LESSER, Le traitement de la syphilis d'après les nouvelles recherches. *Deutsche med. Woch.* 8 août 1907.

5. SCHERBER, Le traitement de la syphilis par l'atoxyl, *Wiener Klin. Woch.* 26 sept. 1907.

6. DUHOT, Présentation de quelques malades syphilitiques en traitement par l'atoxyl. *Annales de la polyclinique*. Bruxelles, août 1907.

7. RENON, Des indications thérapeutiques, Leçon du 16 mai 1907, *Journal des Praticiens*.

8. DUHOT, Le traitement de la syphilis par l'atoxyl. *La Clinique*. 6 déc. 1907.

9. METCHNIKOFF, Sur la prophylaxie de la syphilis, *Congrès de Berlin et Annales de l'Institut Pasteur*, oct. 1907. « Une dose de 5 cent. pour un singe de plus de 2 kilos suffit pour empêcher l'élosion de la syphilis. »

a fait avorter la syphilis chez le singe avec une dose de 33 milligrammes d'atoxyl par kilo d'animal, ceci pendant les 15 jours qui suivent l'inoculation. Uhlenhuth a réalisé une expérience analogue sur la race simienne et en outre chez les lapins atteints de kératite syphilitique. Neisser a confirmé ces résultats.

Dans cette expérience, le sel arsenical détruit complètement les spirilles; de plus, le singe n'acquiert aucune immunité puisque, réinoculé, il contracte la syphilis<sup>1</sup>. On peut donc, pendant la période d'incubation, avant l'apparition du syphilôme initial, réaliser avec l'atoxyl le traitement préventif véritable de l'infection.

Quand le syphilôme initial, le chancre, sera apparu, il sera trop tard pour faire avorter la maladie.

A ce moment, en effet, l'infection syphilitique semble devenue définitive, chronique, et les doses de médicament nécessaires devront être longtemps renouvelées; c'est ce que montre l'étude du traitement de la syphilis devenue constitutionnelle.

\* \* \*

Toutes les syphilides réagissent de même façon sous l'influence de la médication atoxylique. Il est d'usage cependant de décrire le traitement des accidents de la vérole suivant leur ordre d'apparition. Commençons par le chancre.

Le chancre se cicatrise très rapidement. Chez le singe non anthropoïde, l'accident initial, syphilis atténuée, est curable avec une seule dose d'anilarsinate; la dose thérapeutique peut être de 5 centigrammes par kilo (comme pour les trypanosomiases) et s'élever à 10 centigrammes. La lésion apparaît modifiée déjà après 24 heures, puis s'efface à peu près complètement, parfois en moins de 4 jours.

Chez l'homme, le même phénomène se produit, le syphilôme initial se cicatrise aussi vite que possible. Voici quelques observations :

Da.... Chancre de la verge, datant de 12 jours environ, et mesurant 8 millimètres de large. Cicatrisation en 5 jours, après 2 injections de 75 centigrammes d'atoxyl.

1. Dans la spirillose des poules, au contraire, Uhlenhuth, Levaditi ont montré que les poules traitées préventivement par l'atoxyl avaient acquis l'immunité contre une seconde infection. Si le même phénomène avait pu être reproduit avec l'infection syphilitique, on aurait pu réaliser en quelque sorte la vaccination antisyphilitique en deux temps : inoculation du virus suivie d'injection préventive.

Pe... Chancre de la verge, mesurant 6<sup>mm</sup> de diamètre, et âgé de 12 jours; après 3 injections d'atoxyl (2gr.50 en tout), après 5 jours, le chancre est cicatrisé.

Ch.... Chancre de la verge, de 9<sup>mm</sup> de diamètre; ulcération fermée en 12 jours, avec 6 injections de 50 centigrammes d'atoxyl.

To.... Deux chancres de la verge depuis près de 2 mois. L'un des ulcères mesure 2 centimètres de largeur; le malade a pris antérieurement 8 pilules de protoiodure. Après 6 injections d'atoxyl (4 à 75 centigrammes et 2 à 50 centigrammes), après 14 jours, les plaies chancreuses sont totalement cicatrisées.

Dans ces observations, le temps de cicatrisation est réduit au minimum, et l'action modifatrice de l'arsenic très manifeste. Bien que constante, cette action curatrice pourrait être attribuée à la tendance spontanée des chancres à la guérison. Mais l'action spécifique de l'atoxyl est indéniable quand il s'agit de chancres rebelles, un chancre végétant du gland par exemple que nous avons observé, et surtout les ulcérations phagédéniques :

De Ce... Chancre phagédénique de la verge sans tendance à la cicatrisation depuis plus de 5 mois; malgré un traitement par les pilules de protoiodure, roséole et syphilides papuleuses. Le 5<sup>e</sup> jour, après 3 injections de 90 centigrammes d'atoxyl, certaines papules effacées, le chancre est devenu moins douloureux, l'œdème périchancreux a disparu; le 11<sup>e</sup> jour, il ne subsiste que la trace des syphilides papuleuses, le chancre est en voie de guérison rapide. Le 30<sup>e</sup> jour, le chancre est cicatrisé. Le temps relativement long pour la réparation des tissus s'explique par les dimensions du chancre : 4 centimètres de diamètre. Le traitement correspond à 6gr.85 d'atoxyl.

\* \* \*

Après le chancre se déroulent les divers incidents provoqués par l'infection syphilitique et qui caractérisent la période secondaire de la vérole.

Est-il possible, par le traitement atoxylique, d'empêcher la production de ces incidents, de réaliser ce que l'on a appelé « le traitement abortif » (Duhot) ou le traitement préventif<sup>1</sup> de la syphilis ?

Nous avons actuellement en observation quelques malades chez qui le traitement arsenical semble avoir réalisé ce desideratum : la suppression des accidents secondaires. Exemple :

Ra.... chancre datant de 10 jours et mesurant 6 millimètres, guérison

1. Il s'agit en réalité d'un traitement curatif à longue échéance, d'une guérison prolongée; le traitement préventif véritable de la syphilis n'est réalisable que pendant la période d'incubation de l'infection, avant le chancre.

en 9 jours après 4 injections de 50 centigrammes d'atoxyl (2 ou 3 injections auraient suffi pour cicatriser ce chancre). On continue une injection par semaine; après 61 jours de traitement, ni roséole, ni plaques muqueuses.

Actuellement, la durée relativement courte de nos observations ne nous permet pas de conclure que l'arsenic peut jouer le rôle de médicament abortif de la syphilis. Mais nous pouvons déjà faire remarquer que les résultats favorables ont été observés chez des individus porteurs de chancres jeunes âgés de 10 à 12 jours environ. De même, à propos du mercure, Duhot a insisté sur l'importance du traitement précoce de la syphilis; cet auteur réalise « le traitement abortif de la syphilis » en pratiquant les injections d'huile grise sur des « malades atteints de chancres depuis moins de 15 jours ».

Ce traitement hydrargyrique prétendu abortif doit être continué au moins pendant 3 années consécutives; de même il sera nécessaire avec l'arsenic de combattre l'infection pendant une longue période.

Si on cesse de soumettre le malade à l'imprégnation arsenicale, la syphilis, spirillose chronique à rechutes, manifeste des retours offensifs et parfois des récidives très intenses.

Ainsi, chez le singe macaque, les accidents, disparus après une seule injection d'atoxyl, peuvent réapparaître et l'on voit se reproduire au point d'inoculation les squames, les croûtes, l'infiltration du derme, témoins d'une recrudescence d'activité des parasites.

Chez l'homme dont le chancre est rapidement fermé grâce au traitement arsenical, on observe, après interruption de la médication spécifique, la récidive sur place du syphilôme :

Co... Chancre avec œdème considérable mesurant 3 centimètres de longueur. Ulcère cicatrisé après 5 injections de 75 centigrammes d'atoxyl. On cesse le traitement; 20 jours après, le chancre s'ouvre de nouveau.

Il est relativement facile, en prolongeant le traitement arsenical, de maintenir la cicatrisation du chancre; il est plus difficile d'éviter la production des accidents secondaires. Parmi ces accidents, chez les malades traités par l'arsenic ou par le mercure, la roséole fait le plus souvent défaut, les éruptions papuleuses apparaissent quelquefois; mais par contre les plaques muqueuses constituent l'accident le plus fréquent, le plus récidivant.

L'action de l'atoxyl sur la roséole ne présente qu'un intérêt

accessoire ; l'action de ce sel sur les syphilides papuleuses est au contraire importante et très caractéristique. Déjà après 24 heures on constate une différence dans la teinte et la saillie de ces éléments. Bientôt, la coloration brune, puis rougeâtre, pâlit nettement, la papule s'aplatit, et après huit jours en moyenne le syphilôme est pour ainsi dire guéri.

Le .... Papules volumineuses généralisées, guérison apparente des lésions, en moins de 14 jours (6 injections de 50 centigrammes d'atoxyl).

Mo .... Syphilis de 2 mois environ, traitée par 12 pilules de protoiodure d'Hg., la dernière il y a 7 jours ; papules très saillantes. En 7 jours, les papules sont guéries sur le tronc et les bras ; en 16 jours, les papules de la face ont disparu. (En tout 8 injections de 50 centigrammes d'atoxyl.)

Ch .... Syphilis de 4 mois non traitée ; syphilides de la paume de la main ; guérison en 9 jours. (4 injections de 50 centigrammes d'atoxyl.)

Ba .... Syphilis datant de 2 ans, traitée antérieurement par injections d'huile grise et d'énésol ; syphilides psoriasiformes circinées de la paume de la main, disparues en 12 jours après injections de 3gr.50 d'atoxyl.

A la période secondaire se rattache la céphalée des syphilitiques, vespérale, violente. Les malades signalent l'action bien-faisante de l'atoxyl 12 heures après la première injection.

Les syphilides des muqueuses, bouche et organes génitaux, présentent une certaine résistance au traitement, probablement pour des raisons locales, infection secondaire... ; cependant l'atoxyl manifeste son action curative sur les plaques muqueuses, parfois avec une très grande rapidité. En général, après 48 heures, les phénomènes de réaction inflammatoire s'amendent ; la dysphagie, conséquence de l'angine syphilitique, disparaît, et la déglutition redevient normale. La cicatrisation de ces syphilides est la règle, sauf pour quelques plaques exubérantes ou occupant une surface étendue.

Ba.... Syphilis de 3 mois, non traitée par Hg. Papules, plaques muqueuses de la gorge et de la lèvre inférieure ; après 2 jours et une seule injection de 60 centigrammes d'atoxyl, le malade avale plus facilement. Sur la lèvre, une ulcération mesurant 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> est réduite à 6 milimètres après 6 jours de traitement, et guérie en moins de 11 jours (traitement total, 4gr.30 d'atoxyl).

Nous n'avons pas eu l'occasion, de traiter des malades atteints d'iritis : cette affection oculaire est très intéressante pour le thérapeute parce qu'il s'agit là de syphilômes absolu-

ment purs, non infectés secondairement. Nous signalerons les cas observés par Darier<sup>1</sup> et par Bargy<sup>2</sup>.

\* \* \*

Les lésions tertiaires, lésions pauvres en matière virulente et en spirilles, se montrent aisément influencées non seulement par le mercure, mais par l'iodure (médicament sans influence notable sur les accidents secondaires) et en outre par l'arsenic. Ostéopériostites, gommes et tubercules se modifient régulièrement sous l'influence de la médication spécifique :

Je a ... Syphilis datant de trois ans; le malade a toujours pris des pilules mercurielles; il a cessé depuis 8 jours. Sur le dos, syphilides tuberculo-ulcérées; un ulcère mesure 2 centimètres de large. Cicatrisation des ulcéra-tions en 9 jours (4 injections de 50 centigrammes d'atoxyl).

Du ... Syphilis de 25 ans. Glossite et gommes guéries il y a un an par iodure et pilules mercurielles. Il existe une syphilide ulcérée de la face mesurant 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> de diamètre. La plaie est fermée après 5 injections d'atoxyl (3gr,60 en tout). Cette malade, en état de cachexie cancéreuse et albuminu-rique, a bien supporté le traitement arsenical.

Parmi les lésions tertiaires, à côté de syphilides gommeuses ou tuberculeuses qui ont peu de tendance à récidiver, il existe une variété de lésions résistant au traitement et particuliè-remment récidivantes : nous voulons parler des diverses variétés de glossites; il semble que les spirilles ne puissent être détruits et restent indéfiniment actifs dans la langue.

Cependant l'atoxyl peut amener non seulement la résorption de l'infiltration profonde dans cet organe, la cicatrisation des ulcères et fissures, mais encore l'effacement de certaines plaques leucoplasiques; la disparition de la leucoplasie ne se produit que dans les cas favorables où les placards sont peu épais et comme pelliculaires.

Vi ... Syphilis de 11 ans; diabète et psoriasis, glossite hypertrophique : langue creusée de fissures douloureuses et de cicatrices, plaques de leu-co-plasie buccale. Traité antérieurement par sirop de Gibert, et piqûres d'huile grise; depuis 2 mois a cessé le traitement. Première série du 23 avril au 7 mai : 5 injections d'atoxyl (4 grammes en tout); la douleur, pendant la mastication, disparaît rapidement. Le 24 juin, on constate que l'état de la langue s'est nettement amélioré, certaines plaques de leucoplasie n'existent

1. DARIER, De l'atoxyl dans la syphilis oculaire, *La Clinique ophtalmologique*, 10 juin 1907.

2. BARGY, Contribution à l'étude thérapeutique de l'atoxyl dans la syphilis oculaire. Iritis syphilitique jugulée en 5 jours, *La Clinique ophtalmologique*, 25 octobre 1907.

plus (on avait fait un croquis des lésions linguales). Du 24 juin au 10 juillet deuxième série : 6 injections de 50 centigrammes d'atoxyl. Le 18 juillet, les taches de leucoplasie de la lèvre inférieure sont effacées, par contre une plaque leucoplasique épaisse persiste sur la face muqueuse de la joue; on ne constate aucune action de l'atoxyl sur le psoriasis. Troisième série : les 16, 20 et 22 juillet, injections de 50 centigrammes d'atoxyl. Le 28 août, récidive de la syphilis linguale et nouvelle série d'injections d'atoxyl. En résumé, amélioration rapide d'une syphilis linguale particulièrement grave.

Ch .. Syphilis datant de 22 ans; syphilis récidivante de la langue depuis 17 ans, malgré un traitement mercuriel (liqueur de Van Swieten, pilules, 100 piqûres de benzoate d'Hg., 30 de biiodure d'Hg.). Diabète. Sur la langue, ulcérations et taches de leucoplasie. Après traitement atoxylque, guérison des ulcérations, diminution de grandeur des taches de leucoplasie.

La .... Syphilis datant de 20 ans; leucoplasie superficielle de la langue. 5 injections de 50 centigrammes d'atoxyl en 11 jours, repos de 8 jours; deuxième série de 5 injections de 50 centigrammes en 14 jours : leucoplasie disparue.

\*\*\*

Les syphiligraphes qui ont utilisé l'atoxyl ont fait remarquer que ce médicament était particulièrement indiqué dans les syphilis graves, les syphilis malignes précocees et autre formes de la vérole où il semble que l'arsenic doive jouer un rôle reconstituant. Lesser, Duhot<sup>1</sup>, Heuck<sup>2</sup>, Hoffmann, Bettmann<sup>3</sup>, etc., ont signalé des cas qui rentrent dans cette catégorie de faits. Parmi nos observations nous retrouvons : un cas de syphilis maligne précoce, sous forme de syphilides papuleuses et ulcérées résistantes à un traitement mercuriel intensif qui guérissent facilement sous l'influence de l'arsenic. Dans un autre cas, larges syphilides ulcérées, les plaies manifestèrent rapidement une tendance à la cicatrisation. L'observation suivante se rapporte à un malade atteint de syphilis maligne précoce :

Er ... Syphilis datant de 1 an; soigné par pilules et piqûres d'huile grise; depuis 6 semaines, aucun traitement; actuellement, syphilides ulcérées, gangréneuses, de l'amygdale et du pharynx; nasonnement, violente douleur dans la gorge, dysphagie. Après deux injections (85 centigrammes et 1 gramme d'atoxyl), douleur diminuée de moitié; après 23 jours et 4 gr. 50 d'atoxyl, ulcères guéris.

\*\*\*

Les accidents parasyphilitiques, théoriquement, ne peuvent

1. DUHOT, *Presse médicale belge*, 10 août, 1907.

2. HEUCK, *Berlin. Klin. Woch.*, 2 septembre 1907.

3. BETTMANN, Le traitement arsenical de la syphilis, *Münchener med. Woch.*  
24 septembre 1907.

être justiciables d'un traitement spécifique. Nous donnons à titre de curiosité l'observation de trois individus tabétiques chez qui les injections d'anilarsinate ont été tolérées sans incident spécial ; nous avions craint, en effet, au début de nos recherches, que l'arsenic, agissant directement sur le système nerveux, agrave la lésion médullaire.

Hi .... Syphilis il y a 25 ans. A pris tous les ans de l'iode de potassium. Troubles de la marche depuis plus d'un an. Douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs. Perte des réflexes rotulien, etc. Traité par séries de piqûres d'énesol, puis par injections d'atoxyl : 1<sup>re</sup> série, du 7 au 17 mai, injections de 25, de 30, de 30, de 50 et de 35 centigrammes d'atoxyl. Le malade prétend avoir moins de vertiges, pas de douleurs fulgurantes, et un peu plus de forces ; 2<sup>e</sup> série, du 19 au 28 août, 4 injections de 50 centigrammes. le traitement est supporté sans incident ; 3<sup>e</sup> série, du 4 au 16 novembre, 5 injections d'atoxyl bien tolérées. Le malade a moins de douleurs, moins d'étourdissements et a augmenté de poids.

Gu ... Syphilis il y a 16 ans. Tabès. 4 injections de 50 centigrammes d'atoxyl en 9 jours.

Fa ... Syphilis il y a 16 ans, Hémiplégie il y a 13 ans. Ataxie. Aucun trouble après 4 injections de 50 centigrammes d'atoxyl en 8 jours. Selon le malade, une névralgie persistante aurait disparu.

\* \*

Si les études de clinique thérapeutique démontrent nettement l'action curative de l'arsenic sur les lésions syphilitiques, si le fait est établi : on peut faire disparaître un syphilôme par le traitement arsenical, l'explication de ce fait exige encore de nouvelles recherches.

Quand fut établie la théorie microbienne, on admis<sup>1</sup> que le médicament spécifique, tel un antiseptique, détruisait les parasites. A la suite de la découverte de Schaudinn, plusieurs observateurs, Lévy-Bing<sup>2</sup>, Galasescu...<sup>3</sup>, recherchent le spirille sur les chancres après mercurialisation du malade, et ne retrouvant

1. FINGER, *La Syphilis et les maladies vénériennes* (2<sup>e</sup> édition française), page 223. « ... Le mercure est un remède direct. Le mercure est un médicament qui atteint directement le virus, le détruit ou le rend inoffensif. La meilleure preuve en est dans cette remarque de Boeck, qu'il suffit de mélanger une goutte de pus syphilitique avec une goutte de sublimé à 1/1000 pour que l'inoculation du mélange soit toujours négative. L'addition de solution iodée à du pus syphilitique n'empêche pas l'inoculation de réussir. L'iode n'est pas un remède direct, mais indirect de la syphilis. »

Hallopeau, dans sa thèse d'agrégation, admettait la théorie de l'action parasiticide directe du mercure dans la syphilis.

2. LÉVY-BING, *Action du mercure...* *Bulletin médical*, 12 juillet 1905.

3. GALASESCU et JONITESCU, *L'influence du traitement mercuriel (injections de sublimé) sur le spirochaete pallida* de Schaudinn. *Spitalule*, décembre 1905.

plus de microorganismes, ils concluent que l'hydrargyre agissait comme spirillicide.

Mais, outre que l'absence des spirochètes n'est pas rare chez des malades dépourvus de tout traitement spécifique, d'autres auteurs ont publié avoir retrouvé les spirilles après un traitement mercuriel intensif. Ainsi, Pasini<sup>1</sup>, sur coupes histologiques, retrouve des spirochètes abondants, dans une papule, chez un enfant traité par des bains de sublimé, des frictions et des injections mercurielles.

Si l'on ne peut constater, dans l'organisme de l'homme, la disparition des parasites sous l'influence immédiate de la médication, les observations faites *in vitro* ne sont pas plus favorables à l'hypothèse de la destruction directe par ces substances chimiques.

De même que Levaditi<sup>2</sup> conserve vivants des spirilles de la poule dans une solution d'atoxyl, solution suffisante cependant pour guérir la maladie chez ces animaux, de même Beer<sup>3</sup> constate que, plongés dans une solution d'atoxyl à 1 0/0, les spirochètes de Schaudinn restent intacts ; Uhlenhuth<sup>4</sup> remarque que l'atoxyl, en dehors de l'organisme, en solution à 1 0/0, ne parvient pas à influencer la motilité des parasites.

On tend actuellement à admettre que l'action curative de l'arsenic (et du mercure) se produit par un intermédiaire, probablement les leucocytes. On sait que la crise, dans certaines spirilloses, s'explique par le mécanisme de la phagocytose : fièvre récurrente (Metchnikoff), spirillose des oies (Cantacuzène), spirillose des poules et tick fever (Levaditi et Manouélian). Si on traite la spirillose des poules par l'atoxyl, on constate que l'action du médicament est indirecte (Levaditi, Uhlenhuth) ; en est-il de même pour la syphilis ?

La phagocytose du spirille de Schaudinn, phagocytose exagérée sous l'influence du traitement arsenical ou hydrargyrique.

1. PASINI, Permanence du *spirochaete pallida* dans une tache atrophique pigmentaire, résidu d'une papule syphilitique, *Giorn.-italiano delle malattie ven et d. pelle*, 1906.

2. LEVADITI, L'Influence de l'atoxyl sur la spirillose provoquée par le *spiroillum gallinarum*, *C. R. Soc. biologie*, 15 juin 1907. Uhlenhuth fait les mêmes constatations avec le spirille de la poule.

3. BEER, Sur la valeur de l'éclairement sur fond sombre, pour le diagnostic clinique de la syphilis, *Münchener med. Woch.* 24 septembre 1907. Selon cet auteur, les injections d'atoxyl, même à la dose totale de 6 grammes, et les injections de sublimé (0,10 centigrammes, dose totale) ne font pas disparaître les spirochètes.

rique, cette destruction intracellulaire n'a pas été encore nettement démontrée<sup>1</sup> comme correspondant à la réalité des faits.

C'est donc par analogie avec le mécanisme de guérison étudié dans les trypanosomiases et certaines spirilloses, que l'on peut admettre la destruction des spirochètes de la syphilis en 2 temps : 1<sup>er</sup> temps, affaiblissement du microbe sous l'influence du médicament; 2<sup>e</sup> temps, phagocytose et destruction intracellulaire du parasite<sup>2</sup>.

\* \* \*

Les recherches de biologie thérapeutique, pour employer une expression de Ehrlich, doivent non seulement chercher à établir le mode d'action du médicament spécifique, mais encore à expliquer les récidives de la syphilis, récidives qui se produisent malgré un traitement très intensif.

C'est un argument à valoir contre la théorie du médicament « poison du microbe syphiliogène », que le défaut de proportion entre la quantité du produit chimique et les effets thérapeutiques constatés.

Ainsi, avec une faible dose, 50 centigrammes d'atoxyl par exemple, on voit guérir une papule. Or, on peut admettre que dans cette papule la solution arsenicale est à une dilution incapable de tuer ces microorganismes. Si l'on emploie des doses plus élevées on ne pourra arriver à la destruction totale des spirilles.

1. La phagocytose du microbe de la syphilis, en dehors de toute intervention thérapeutique, a été constatée par : LEVADITI (*Macrophages dans la pneumonie blanche des hérédo-syphilitiques, polynucléaires dans le pemphigus*); EHRMANN (*Leucocytes mononucléaires dans le chancre*); GIERKE (*Polynucléaires dans le poumon des hérédo-syphilitiques*); HOFFMANN (*Fibroblastes et plasmazellen dans le chancre*). Par contre, Levaditi « n'a pu s'assurer de la réalité de la destruction extracellulaire des tréponèmes au cours de la syphilis acquise ou héréditaire ». La question de la syphilis au XIV<sup>e</sup> Congrès d'hygiène et de démographie, *La Presse médicale*, 6 novembre 1907.

2. Il est curieux de retrouver, prévue et posée en 1890, la question du rôle des leucocytes dans la guérison de la syphilis traitée par le mercure. Le savant syphiliographe lyonnais, Diday, écrit : « De quelque manière qu'il agisse — et c'est vraisemblablement en mettant en jeu la résistance des éléments organiques — le mercure est le poison du microbe syphiliogène ». Et, plus loin : « Le mercure opère donc en portant atteinte à la vitalité du microbe parasite. *Est-ce en stérilisant son terrain nutritif ? Est-ce en provoquant la formation plus active des phagocytes qui ont pour office de détruire les microbes pathogènes ?* (*La Pratique des maladies vénériennes*, 3<sup>e</sup> édition, pages 377 et 384.)

En 1903, dans le journal *La Syphilis*, nous émettions l'idée que le mercure était incapable de détruire directement le virus dans l'organisme et que ce médicament agissait par certains intermédiaires.

Cliniquement, chez 2 malades atteints d'une syphilis analogue et recevant, l'un des doses de 50 centigrammes, l'autre des doses de 1 gramme, nous avons observé la récidive à peu près à la même date après cessation du traitement. La destruction des spirilles n'est donc nullement en rapport avec l'intensité du traitement.

Les spirilles qui échappent au traitement seraient devenus résistants à l'action des médicaments<sup>1</sup>. C'est ainsi que Ehrlich<sup>2</sup> a montré que l'on pouvait créer artificiellement des races de trypanosomes accoutumées à la fuschine, au trypanroth, à l'atoxyl.

On voit, au cours du traitement de la syphilis, une 1<sup>re</sup> cure suivie d'une amélioration rapide, puis une 3<sup>e</sup>, une 4<sup>e</sup> série de traitement devenir de moins en moins efficaces. Dans ces cas, il est indiqué, suivant les idées de Ehrlich, d'attaquer le microbe accoutumé à un produit chimique, par une autre substance, et dans la syphilis en particulier, de faire intervenir le mercure après l'arsenic ou inversement.

Dans la pratique, cette médication alternante, s'est montrée très active surtout contre des lésions devenues torpides et résistantes, soit à un traitement mercuriel, soit à un traitement arsenical. De plus, en faisant succéder l'administration de l'hydrargyre à celle de l'arsenic, on permet à l'organisme humain de se reposer en éliminant successivement chacun de ces toxiques.

Ro... Syphilides psoriasiformes de la paume des mains; malade femme ne supportant que deux injections d'atoxyl consécutives et très sensible à l'hydrargyre.

On fait 2 injections d'énésol (à 3 centigrammes), 1 injection d'atoxyl (50 centigrammes), puis 2 d'énésol et 2 d'atoxyl. En 17 jours, lésions guéries; le traitement a été ainsi bien toléré et s'est montré très efficace.

A côté du traitement alternatif, il existe un traitement combiné, arsenico-mercuriel, où l'association des deux spécifiques donne les résultats les plus remarquables. Nous avons pu administrer en même temps, le plus souvent sans inconvénient,

1. « Les spirilles ne s'accoutument pas seulement aux médicaments, mais encore aux anticorps. Ainsi s'explique que dans l'évolution naturelle de l'infection syphilitique, certains microorganismes échappent à la destruction, en se vaccinant contre les anticorps. » LEVADITI, Immunisation des spirilles de la tick-fever contre les anticorps. Mécanisme de la rechute, *C. R. Soc. de Biologie*, 4 mai 1907.

Neisser a émis la théorie que les récidives de la syphilis se produisent au moment où faiblit l'immunité antispirillaire de l'organisme.

2. EHRlich, Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien. Berlin. *Klin. Woch.*, 4, 11, 18 et 25 mars 1907.

l'atoxyl d'une part, et de l'autre les diverses préparations mercurielles : pilules, solutions, par voie digestive, frictions, injections, (calomel, huile grise et sels solubles). Cette médication s'est montrée vraiment puissante contre certaines syphilis rebelles :

La... Syphilis datant de 8 mois ; syphilides buccales, plaques muqueuses hypertrophiques, presque végétantes, traitées sans succès par pilules, puis frictions mercurielles ; après 3 piqûres d'atoxyl (une à 75 centigrammes, 2 à 50 centigrammes), l'amélioration est évidente, les plaques du voile du palais ont beaucoup pâli ; après 6 piqûres d'atoxyl, la lèvre est devenue souple et indolore ; après la 8<sup>e</sup> piqûre, on intercale une injection de 5 centigrammes de calomel, suivie de 2 piqûres d'atoxyl ; très rapidement les plaques de la lèvre et de la gorge disparaissent. On fait encore une seconde injection de 5 centigrammes de calomel, suivie de 2 injections d'at... En résumé, en 30 jours, une poussée de syphilides buccales est complètement guérie, après 12 injections d'atoxyl à 50 centigrammes et une à 75 centigrammes combinées avec 2 injections de 5 centigrammes de calomel. Aucun trouble dû à l'atoxyl.

\* \* \*

Pour assigner à l'arsenic, et à l'atoxyl en particulier, la place que doit occuper cette médication dans la cure de la syphilis, il faut tenir compte non seulement de sa valeur thérapeutique, mais encore de sa puissance toxique.

En employant un sel organique « à toxicité dissimulée » on espérait faire absorber sans danger, par l'économie animale, des doses élevées du poison arsenic. Selon Blumenthal <sup>1</sup>, une solution d'atoxyl, contenant la même quantité d'As que la liqueur de Fowler, serait 40 fois moins toxique que celle-ci ; dans la combinaison aniline et acide arsénique, l'aniline ne jouerait qu'un rôle effacé et, si l'intoxication se produit, on retrouve les symptômes connus de l'empoisonnement arsenical.

Il importe, pour éviter les inconvénients de l'arsenicisme, d'étudier l'élimination du médicament et d'éviter le danger dû à l'accumulation dans l'organisme de doses répétées.

Les recherches de Croner et Seligmann <sup>2</sup> ont montré que l'atoxyl s'éliminait rapidement, en grande partie par les reins, tandis qu'une faible portion du médicament était retenue dans certaines organes, le foie principalement. On retrouve dans

1. BLUMENTHAL, De l'emploi de l'atoxyl en médecine. *Medic. Klinik*, 24 mars 1907.

2. CRONER et SELIGMANN, Ueber das Verhalten des Atoxyls im Organismus. *Deutsche med. Woch.* 20 juin 1907.

l'urine l'atoxyl en nature par la réaction que donne l'acide hypophosphoreux chlorhydrique<sup>1</sup>; ce procédé est aisément applicable à la clinique<sup>2</sup>.

De ces constatations, il faut retenir qu'il importe, pour éviter les effets d'accumulation du remède, d'espacer les doses; aussi laissons-nous entre deux injections un intervalle de deux ou trois jours.

D'autre part, on ne doit pas injecter l'atoxyl pendant trop longtemps; à un certain moment, l'intoxication peut se produire; il est donc indiqué de laisser reposer de temps en temps le malade et d'attendre l'élimination totale de l'arsenic.

Chez les animaux, après l'injection de doses élevées, mais non mortelles, on obtient la parésie du train de derrière; cette parésie dépend non seulement de la quantité injectée, mais encore de l'intervalle qui sépare les injections. La résistance des animaux est très variable suivant la race: ainsi un lapin de 2 kilos supporte la dose énorme de 50 centigrammes, dose mortelle pour un singe de même poids. Chez le singe macaque, en répétant fréquemment des injections de 45 centigrammes par kilogramme on provoque la parésie du train de derrière; cette parésie est curable après cessation des injections.

Les différences suivant les individus constituent un fait bien connu dans l'histoire de l'arsenicisme; avec les mêmes doses d'anilarsinate, des animaux de même race et de même poids vont, l'un, manifester des signes d'intoxication, mourir même, tandis que l'autre restera indifférent.

Chez l'homme atoxylé on n'a pas constaté les phénomènes paralytiques si faciles à provoquer chez les animaux. Cependant

1. BOUGAULT a montré que l'atoxyl donne avec l'acide hypophosphoreux chlorhydrique un précipité, jaune à froid, brun foncé à chaud. A chaud la réaction est sensible avec 1/2 milligramme d'atoxyl. On peut ainsi retrouver ce médicament dans l'urine. BOUGAULT, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 juin 1907. Voy. aussi ENGEL et BERNARD: Sur un procédé rapide de dosage de l'arsenic. *Acad. des Sciences*, 1896.

2. Voici la note que M. Camille Pépin a bien voulu nous remettre: «Ayant eu l'occasion de suivre les urines d'une malade soumise au traitement de l'atoxyl, nous avons appliqué le réactif de Bougault à la recherche de ce sel, en abandonnant à froid pendant plusieurs heures p. e. d'urine et de réactif. Cette réaction a toujours été positive avec les urines de la première émission qui a suivi l'injection; les produits de la seconde et de la troisième émissions ont donné un trouble de moins en moins accusé; les émissions suivantes donnèrent un résultat négatif. Le sel arsenical n'est plus décelé dans l'urine après 12 heures environ.»

Ajoutons que cette malade avait reçu des injections oscillant entre 90 centigrammes et 50 centigrammes d'atoxyl.

dant on connaît la paralysie des membres inférieurs, lassique après l'emploi exagéré de certaines préparations arsenicales, liqueur de Fowler entre autres.

On a par contre décrit comme accident spécial à l'atoxyl les troubles oculaires, les uns passagers, sans gravité, les autres définitifs et conduisant à l'atrophie du nerf optique.

Dès le début de nos recherches, prévenu de la possibilité de ces accidents, nous ne faisions qu'un petit nombre d'injections ; puis, peu à peu, nous avons manié plus hardiment, quoique avec une grande prudence, ce produit pour ainsi dire inusité en France ; nous avons eu la satisfaction de pouvoir publier le chiffre de 1,349 injections pratiquées chez 181 malades (chiffre relevé le 17 octobre 1907) sans avoir observé un seul cas de lésions oculaires. Chaque injection contenait 50 centigrammes, exceptionnellement 75 centigrammes et 1 gramme. Certains malades avaient reçu en plusieurs mois des quantités élevées d'anilarsinate : Er... 21 grammes en 163 jours ; Bl... 13 grammes en 120 jours ; Co... 18 grammes en 196 jours ; Ko... 17<sup>gr</sup>,50 en 180 jours.

Hallopeau, dans sa clientèle d'hôpital, chez 160 malades <sup>1</sup>, n'a observé aucun phénomène oculaire dû à la toxicité du produit.

Il est d'une importance capitale d'être fixé sur les doses qui peuvent produire un accident aussi regrettable. L'étude du traitement de la maladie du sommeil fournit aux syphiligraphes des renseignements précieux. Dans un rapport récent <sup>2</sup>, Koch montre que les lésions oculaires apparaissent après injections répétées de doses de 1 gramme, doses qui ne sont nullement utiles ni indiquées dans le traitement de la syphilis. Les injections de 50 centigrammes sont incapables, d'après ce savant, de déterminer l'atrophie du nerf optique.

Le médecin devra, en tout cas, s'abstenir de traiter par l'anilarsinate un malade atteint de lésions de la rétine ou du nerf optique, lésions que l'on ne manquerait pas d'attribuer à la médication atoxylique.

Dans un cas <sup>3</sup> publié en France sous le titre : « Atrophie

1. HALLOPEAU, *La Clinique*, 6 septembre 1907.

2. ROBERT KOCH, Rapport sur les travaux de l'expédition allemande pour la maladie du sommeil. *Deutsche med. Woch.* 14 novembre 1907.

3. TERRIEN, *Annales des maladies vénériennes*, oct. 1907.

optique à la suite d'injections d'atoxyl », il s'agissait d'une lésion oculaire ayant débuté deux ans avant le traitement arsenical incriminé.

Dans un autre exemple qui nous a été signalé, il s'agissait d'un tabétique qui présenta une double atrophie du nerf optique à la suite d'injections d'atoxyl; mais depuis longtemps ce malade présentait des troubles prononcés de la vision, et la névrite peut être à bon droit attribuée, au moins pour une part, à l'infection syphilitique.

Si aujourd'hui on ne croit plus que le mercure provoque la paralysie générale et d'autres accidents graves du système nerveux, il ne faudrait pas remonter bien haut dans la bibliographie pour retrouver ce genre d'accusations.

Dans la maladie du sommeil comme dans la syphilis, on peut se demander si certaines névrites oculaires ne seraient pas causées par le microbe et non pas seulement par le toxique; Spielmeyer<sup>4</sup> vient d'observer la dégénérescence du nerf optique en même temps que le tabès chez des chiens atteints d'infection naganique.

On comprend, si la coïncidence se produit entre le traitement atoxylque et l'apparition des troubles oculaires, qu'il soit parfois difficile de rattacher les symptômes observés à leur véritable cause. Une seule fois, nous avons observé cette coïncidence : il s'agissait d'un individu qui avait reçu, en 3 mois, des doses espacées et au total 4<sup>gr</sup>,50 d'atoxyl; dans ce cas, nous pûmes relier les troubles optiques à des lésions corticales du cerveau, d'origine purement syphilitique.

Si les lésions oculaires doivent être évitées à tout prix dans le traitement de la syphilis, il est des symptômes de l'intoxication par l'anilarsinate que l'on ne peut toujours empêcher et qui, du reste, n'ont aucune gravité réelle. Tantôt, il s'agit d'une réaction gastro-abdominale : coliques, nausées, vomissements; tantôt, d'une réaction nerveuse : céphalée, courbature, angoisse, dyspnée.

Ces signes caractéristiques de l'intoxication arsenicale aiguë apparaissent brusquement vers la 10<sup>e</sup> heure qui suit l'injection. On les constate exceptionnellement après une seule piqûre,

4. SPIELMEYER, Dégénérescence optique dans le « tabes trypanosomique » des chiens. *Klin. Monat. f. Augenheilk.*, 1907, p. 545-551.

le plus souvent après la 4<sup>e</sup> piqûre (de 50 centigrammes d'atoxyl).

Ces symptômes, plus bruyants que réellement dangereux, sont aisément calmés par les opiacés. Ils ont le mérite, quand ils apparaissent, de prévenir le médecin et de commander la suspension momentanée du traitement. Rien de plus facile que de reconnaître, après un premier essai de 4 injections, si l'on a affaire à un individu tolérant ou à un intolérant. Chaque personne intolérante présente un coefficient spécial d'intoxication, celle-ci se manifestant régulièrement après le même nombre d'injections.

Rien ne permet de prévoir l'existence de la sensibilité à l'arsenic, ce que l'on a désigné sous le terme « d'idiopathie ». D'après nos statistiques, il existe 12 0/0 d'individus supportant mal l'anilarsinate. Mais cette statistique ne s'applique qu'aux hommes, les femmes présentant une plus grande susceptibilité aux doses de 50 centigrammes.

A côté des individus intolérants, il existe une majorité de malades qui supportent le traitement sans le moindre incident. Nous connaissons des personnes qui semblent pouvoir accepter indéfiniment des injections d'atoxyl à la dose de 50 centigrammes. Il est évident, cependant, que dans le traitement de la syphilis, il est inutile de répéter sans arrêt les doses médicamenteuses, au risque de provoquer des accidents d'intoxication chronique.

S'il n'est pas permis actuellement de fixer d'une façon absolue le nombre et la durée des injections nécessaires pour le traitement d'une syphilis en évolution, nous pouvons préciser la quantité d'anilarsinate nécessaire pour chaque injection, soit 50 centigrammes. Les doses inférieures sont sans action antisyphilitique appréciable<sup>1</sup>. Les doses supérieures provoquent, chez les personnes susceptibles à l'arsenic, une réaction beaucoup plus violente que la dose de 50 centigrammes.

Voici l'histoire d'un malade qui, ne pouvant supporter les doses de 1 gramme, n'était pas cependant intolérant pour l'atoxyl, administré à la dose de 50 centigrammes.

1. Scherber, dans la clinique de Finger, injecte 10 et 20 centigrammes d'atoxyl; malgré ces doses faibles, il reconnaît à l'atoxyl une influence indéniable, spécifique sur les lésions syphilitiques.

Kreiblich et Krauss commencent par 0<sup>gr</sup>,20 d'atoxyl, puis donnent 0<sup>gr</sup>,40.  
PRAGER, *Med. Woch.*, 5 octobre 1907.

Fr. Syphilis il y a 15 ans; leucoplasie et glossite scléreuse de la langue, récidivant malgré de nombreuses séries de traitement mercuriel. On pratique : le 16 mars, une injection de 50 centigrammes, bien supportée; le 21 mars, une injection de 1 gramme, suivie de coliques légères et vomissements attribués par le malade à une indigestion et non signalés au médecin; on fait une 3<sup>e</sup> injection de 1 gramme d'atoxyl le 23 mars : celle-ci est suivie de coliques violentes qui nécessitent une injection de 2 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Le 16 mai, on pratique une seconde série de 5 injections en 14 jours, de 50 et 75 centigrammes. Le 19 juin, on commence une série de 4 injections de 50 centigrammes d'atoxyl en 7 jours; le 4 septembre, une série de 5 injections d'atoxyl en 12 jours; la 2<sup>e</sup> et la 3<sup>e</sup> série se terminent par une colique très légère, sans nausées ni vomissements. La 4<sup>e</sup> série n'est suivie d'aucun trouble après la 5<sup>e</sup> piqûre. Le résultat est très favorable au point de vue thérapeutique.

En résumé, la dose de 50 centigrammes, dose thérapeutique nécessaire et suffisante pour le traitement de la syphilis, cette dose est en même temps la dose non toxique. Elle constitue un maximum qu'il est inutile et parfois dangereux de dépasser.

Nous recommandons de donner d'emblée 50 centigrammes et non d'agir par quantités progressivement croissantes, comme on a l'habitude de le faire pour l'administration de la liqueur de Fowler. En effet, chez les individus intolérants, susceptibles, en multipliant le nombre des doses on sensibilise le malade et l'on produit les phénomènes d'intoxication dès que l'on atteint une dose élevée; il n'existe donc, ni accoutumance du malade à l'atoxyl, ni vaccination contre l'anilarsinate.

\*\*\*

En face de cet exposé des propriétés thérapeutiques et toxiques de l'anilarsinate de soude, il faudrait mettre en parallèle les propriétés de l'hydrargyre. Si les syphiligraphes, en majorité, ont admis que l'atoxyl pouvait faire disparaître les lésions de la syphilis, quelques-uns ont pris la défense du mercure et ont avancé que l'arsenic avait une moindre valeur préventive; pour eux, « le mercure resterait le traitement de fond de la vérole ». Ces défenseurs du mercure<sup>1</sup> ont oublié que proposer l'atoxyl n'était nullement attaquer le mercure. Comme médicament de la vérole, ils reprochent à l'atoxyl d'être

1. A la Société de dermatologie, A. Fournier s'exprima ainsi : « Lisez le mémoire de M. Hallopeau, la plume en main, et en face des avantages encore incertains du médicament, placez les alcas, les incidents, voire les accidents, et vous serez à tout jamais dégoûtés de l'atoxyl. » Journal *La Clinique*, 6 sep. 1907, page 567.

un remède dangereux et de provoquer, en particulier, l'atrophie du nerf optique; nous avons montré que cet accident grave pouvait être évité.

Bien plus, il existe nombre d'individus qui ne peuvent supporter le mercure et qui tolèrent fort bien les injections d'atoxyl. Ce composé, non seulement ne produit aucun des accidents consécutifs à l'intoxication par l'huile grise : « neurasthénie, cachexie, fièvre, entérite, stomatite, dermite<sup>1</sup> », néphrite, colite, accidents ayant même occasionné la mort, mais encore aucune douleur locale au point de l'injection; l'injection d'anilarsinate est mieux supportée que n'importe quelle injection de sels mercuriels solubles; de plus, l'atoxyl ne provoque jamais les nodosités, les abcès, les cicatrices indélébiles que l'on observe parfois avec l'hydrargyre.

Chez les malades « fatigués du mercure », l'atoxyl est tout indiqué; il en est ainsi des individus atteints de stomatite mercurielle, accident fréquent qui commande l'arrêt du traitement hydrargyrique. Nombre de syphilitiques, atteints de carie dentaire, de gingivite, souffrent de salivation, de stomatite, même après un traitement mercuriel peu intensif; dans ce cas, l'arsenic peut remplacer le mercure.

De... Après une piqûre de calomel, stomatite violente qui oblige de suspendre tout traitement mercuriel. Le malade présente sur la lèvre supérieure un chancre mesurant 2<sup>cm</sup> 1/2 de large avec œdème labial très prononcé; 14 jours après cette injection, on commence le traitement arsenical : après 6 piqûres de 50 centigrammes d'atoxyl, en 12 jours, le chancre est presque complètement cicatrisé, l'enflure de la lèvre disparue et le malade reprend ses occupations.

Pour terminer, nous donnons quelques observations de malades traités uniquement par l'arsenic pendant plusieurs mois :

Co... Syphilis de 6 mois: Depuis 1 mois a cessé un traitement par piqûres de biiodure. Actuellement syphilides papuleuses hypertrophiques; disparition des papules après 4 injections (3 de 50 centigrammes d'atoxyl et 1 de 1 gramme). Depuis le 9 mars, on laisse le malade sans traitement; le 6 juin, récidive datant de 45 jours : syphilides papuleuses disséminées; guérison le 21 juin après 4 injections d'atoxyl (3 de 50 centigrammes et 1 de 75 centigrammes). Observation remarquable par le traitement réduit à un petit nombre d'injections (8 en 104 jours).

Du... Chancre il y a 4 mois: pas de traitement mercuriel. Syphilides papuleuses; le 18 mars, on commence les injections arsenicales : 3gr, 10 d'atoxyl,

1. MILIAN, L'intoxication par l'huile grise, *Revue des hôpitaux*, juillet 1907.

en 7 jours, disparition des papules. Du 20 au 29 avril, 3 injections de 75 centigrammes d'atoxyl. Puis le malade est soumis à un traitement par les voies digestives : 4 comprimés de 5 centigrammes d'atoxyl en 4 fois par jour. Du... absorbe en 4 mois 200 comprimés sans aucun trouble, ni énervement, ni colique. Le 24 octobre, il existe deux syphilides croûteuses, l'une à l'avant-bras, l'autre à la jambe. Le 5 novembre, après 5 injections de 50 centigrammes d'atoxyl, guérison complète de ces lésions. Cette observation est intéressante non seulement en montrant la supériorité des injections sur l'ingestion, mais encore en rappelant l'analogie entre les pilules mercurielles et les comprimés d'atoxyl.

Re... Ostéopériostite gommeuse de la jambe. On a interrompu depuis 3 mois le traitement mercuriel pour stomatite chronique. On injecte 3 gr. 80 d'atoxyl en 11 jours; bientôt, un ulcère fistuleux cicatrisé, l'œdème du pied disparu ainsi que la douleur, la marche est redevenue possible. On revoit le malade 125 jours après cessation du traitement atoxylque : le pérone est en bon état et aucune poussée nouvelle ne s'est produite.

Du parallèle entre le mercure et l'arsenic, tous deux anti-syphilitiques, tous deux spécifiques, il ne faut, suivant nous, tirer aucune conclusion absolue et défavorable à l'une ou à l'autre de ces médications; c'est au médecin à savoir varier l'attaque contre la syphilis en usant de toutes les armes, mercure, iodure, arsenic, que la thérapeutique met à sa disposition.

\* \*

Dans ces recherches de thérapeutique appliquée, nous avons été aidé par un ensemble de circonstances favorables. Il nous était indispensable, pour nos essais, d'agir sur des malades hospitalisés que l'on pouvait surveiller facilement. M. Hallopeau, en nous ouvrant son service de l'hôpital Saint-Louis, nous a laissé toute liberté d'allure, ce dont nous le remercions vivement. De même, MM. Renault, Humbert et Griffon, en mettant à notre disposition les ressources de l'hôpital du Midi, ont mérité notre reconnaissance.

A l'Institut Pasteur nous étions mis au courant du maniement de l'atoxyl dans les trypanosomiases, grâce à MM. Laveran et Mesnil, si compétents sur cette question. Notre maître, M. Metchnikoff, non seulement nous a fait participer à ses recherches expérimentales sur la syphilis, mais encore nous a guidé, encouragé et soutenu dès le début de nos recherches sur le traitement de cette infection, et son approbation a été pour tous la meilleure des récompenses.

# Sur la coloration du bacille tuberculeux

PAR MARTIN HERMAN

Directeur de l'Institut d'hygiène et de bactériologie du Hainaut, à Mons.

Il y a 18 ans, nous publions, dans ces mêmes *Annales*, une note sur un procédé rapide de coloration du bacille tuberculeux dans les liquides et les tissus organiques .

Dans le même numéro paraissait un article de MM. Brouwier et Malvoz, relatant un cas de tuberculose congénitale chez le veau. Bien que les lésions fussent manifestement tuberculeuses, ces auteurs n'étaient pas parvenus, par les méthodes colorantes connues, à mettre en évidence le moindre bacille de Koch. M. Malvoz me demanda alors d'essayer mon procédé sur les coupes qu'il avait faites dans les lésions tuberculeuses et, dès le premier essai, nous pûmes mettre en évidence de véritables couronnes de bacilles, disposées à la périphérie de chaque tubercule. (Voir la figure accompagnant la note de MM. Brouwier et Malvoz.)

Essentiellement, notre procédé consiste en l'imprégnation, à chaud, du bacille tuberculeux par le Krystallviolet (violet de méthyle 6 B) additionné de carbonate ammonique. Cette méthode de coloration fut employée à Liège, dans les laboratoires et les cliniques, pendant plusieurs années; elle fut signalée dans certains manuels classiques (Courmont, Besson, Bizzozero, et Firke). Nous y restâmes fidèles jusqu'en ces derniers temps; et si, à un moment donné, nous avons repris le Ziehl pour nos expériences personnelles et même pour les recherches relevant de notre service d'analyses, c'était pour la raison — banale peut-être — de nous mettre en accord de technique avec nos collègues belges et étrangers; car, il faut bien le reconnaître, c'est la méthode de Ziehl qui, à tort ou à raison, est la plus courante.

Il était cependant manifeste que le Krystallviolet ammonique montrait, dans les crachats et les tissus, des bacilles tuberculeux que ne révélait pas le Ziehl.

Peut-être, le plupart des auteurs ne voient-ils, dans notre procédé, qu'une modification de la méthode de Koch-Ehrlich, consistant dans le traitement à chaud de l'objet à colorer et dans le choix d'une couleur d'aniline différente, mais quelconque.

Nous étions cependant arrivé, par de nombreux essais et après une longue pratique des méthodes de coloration, à cette conviction que le carbonate ammonique à 1 0/0 constituait, pour le bacille tuberculeux, et avec le violet de méthyle 6 B, un mordant bien supérieur à l'acide phénique dans son emploi avec de la fuchsine.

Mais, comme une méthode de coloration ne constitue, après tout, qu'une façon de faire surtout appréciée de celui à qui elle réussit, nous n'aurions jamais songé à rappeler notre procédé si, tout dernièrement, *Much*, dans un travail fait à l'Institut de Behring<sup>1</sup>, n'avait, en employant le Gram, démontré la forme granulaire du bacille tuberculeux.

De plus, dans des formes de tuberculose où le Ziehl échouait, l'auteur réussissait par l'emploi du Gram à outrance. *Much* laisse en effet ses coupes 24 à 48 heures dans un bain de violet de gentiane aniliné, puis il les traite pendant 5 minutes par le liquide de Gram ordinaire, ou préparé avec de l'eau oxygénée. La différenciation se fait par l'alcool-acétone, au secours duquel l'auteur appelle l'acide nitrique à 5 0/0 (10 secondes), si la décoloration n'est pas suffisante.

Nous avons essayé la méthode de *Much* et nous n'hésitons pas à déclarer qu'elle constitue un grand progrès sur le Ziehl; autrement dit : *le Gram montre dans les coupes plus de bacilles et des bacilles mieux colorés que le Ziehl*.

Il montre aussi certaines granulations qui, comme l'auteur l'indique, constituent la forme granulaire du bacille tuberculeux. L'habitude du microscope permettra de distinguer ces granulations bacillaires des précipités granuleux, si fréquents avec le Gram.

Nous avons, d'autre part, comparé le procédé de *Much* avec le nôtre et, si nous n'hésitons pas à dire que la comparaison est tout à l'avantage de ce dernier, c'est que *M. Calmette* a bien

1. *MUCH, In Beitrag zum Lehre von den Infektionwege der Tuberkulose, de Behring, Tuberculosis, vol. VI, n° 9.*

voulu faire contrôler la chose, à son Institut, et m'a confirmé absolument dans cette manière de voir.

Non seulement notre procédé donne plus de bacilles colorés que celui de *Much*, mais encore et dans certains cas, il donne des bacilles entiers, au lieu de la forme granulaire ; ce qui signifie que, dans ces cas, la substance du bacille déjà altérée et évoluant vers la forme granulaire, décelable sous cette forme par le *Much* et indécelable par le *Ziehl*, est encore colorable en entier, par notre procédé.

Le carbonate ammonique a-t-il pour la membrane du bacille une affinité spéciale ? C'est possible ; mais, actuellement, nous nous bornons à constater son action dans le phénomène de teinture, simplement.

Notre bain colorant est composé d'un mordant : *solution de carbonate ammonique à 10/0 dans l'eau distillée* et d'une teinture : *solution de Krystallviolet à 3 0/0 dans l'alcool éthylique à 95°*.

On tient les solutions en flacons séparés et bien bouchés et, au moment de l'emploi, on ajoute 1 partie de la teinture à 3 parties du mordant et l'on mélange intimement.

Le bain est le même pour les frottis et pour les coupes. La décoloration se fait par l'acide nitrique à 10 0/0 et l'alcool éthylique à 95°.

Les coupes faites au microtome à congélation (acide carbonique) dans les tissus fixés par le sublimé acétique (*sublimé à saturation dans l'eau distillée additionnée de 5 0/0 d'acide acétique glacial*) sont déposées dans un cristallisoir assez grand et rempli d'eau distillée.

Pour charger une lame, on immerge celle-ci dans l'eau du cristallisoir, on l'agit doucement de bas en haut, ce qui a pour effet de mettre en mouvement les coupes les plus fines, on amène l'une de celles-ci au contact de la lame et on l'y maintient avec la pointe d'une aiguille.

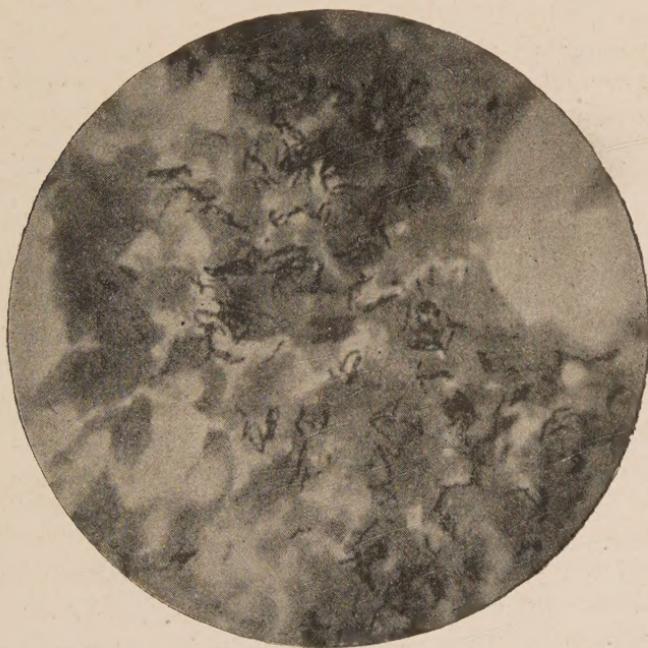
Par de petits mouvements de bas en haut on étale la coupe sur la surface du porte-objet que l'on retire alors du liquide. On égoutte le trop-plein de l'eau, et la lame ainsi chargée est mise sur le couvercle plat d'un bain-marie. Bientôt l'eau de la coupe s'évapore et après quelques instants, celle-ci se fixe au verre en devenant demi-transparente.

C'est le moment d'ajouter le bain colorant, qu'on aspire dans

un compte-gouttes et dont on dépose 6 à 8 gouttes sur la préparation.

On laisse sur le bain-marie jusqu'à production de vapeurs et, après une minute, à partir de ce moment, la coloration est suffisante.

Dès lors, la coupe est traitée comme un simple frottis, car elle adhère suffisamment au verre pour subir les opérations ulté-



Coupe d'un poumon tuberculeux de cobaye.

Coloration par le procédé Herman.

Photographie prise 48 jours après la coloration.

Obj. Imm. 1/12 et Oc. comp. n° 4. Zeiss.

rieures. Elle est plongée pendant quelques secondes dans une cuvette verticale contenant de l'acide nitrique au 10<sup>e</sup>, puis dans une cuvette semblable pleine d'alcool. Si l'on fait un grand nombre de préparations on fera bien de passer dans deux cuvettes d'alcool successives. La différenciation est complète quand la coupe a pris une teinte bleue très pâle.

Alors, on la lave à grande eau de façon à la débarrasser complètement des réactifs décolorants. Il convient d'insister sur

ce temps de l'opération, afin d'éviter la décoloration rapide des bacilles. La préparation étant tenue entre les doigts, la face chargée en l'air, on laisse couler dessus un filet d'eau pris au robinet de distribution que tout opérateur a sur sa table ; ce temps sera prolongé au besoin 2 à 3 minutes. Pendant ce lavage, le ton de la préparation remonte légèrement. On l'égoutte à nouveau et, sans passer dans l'essence ni dans le xylol, la préparation est définitivement desséchée sur le bain-marie et montée dans le baume.

La figure ci-jointe représente une coupe de poumon tuberculeux traitée d'après notre procédé et photographiée 18 jours après la coloration.

Si l'on voulait différencier le fond de la préparation, on plongerait celle-ci pendant une demi-minute dans une solution à 10/0 d'éosine dans l'eau ou dans toute autre teinture appropriée ; mais la double coloration est inutile pour la recherche du bacille tuberculeux et notre procédé est uniquement un procédé de recherche. Si la fine structure du tissu ainsi traité en est plus ou moins altérée, on trouvera par contre des bacilles tuberculeux dans beaucoup de cas où les autres méthodes échouent.

On utilisera donc avec avantage notre procédé non seulement pour les crachats, mais encore pour les humeurs et surtout les tissus.

De la sorte, le nombre des tuberculoses dites « occultes » que l'on ne peut révéler que par l'inoculation, sera de beaucoup restreint ; or ce fait a une très grande importance dans des études où les conclusions doivent être appuyées sur un nombre très grand de préparations (telle l'étude des voies de pénétration du bacille tuberculeux dans l'organisme) et d'une façon générale dans toutes les occasions où ce micro-organisme doit être rapidement mis en évidence.

---

*Le Gérant : G. MASSON.*

---